



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL:

**CAPACIDAD DE ESFUERZO, ACTIVIDAD FÍSICA Y ESTADO
NUTRICIONAL EN PACIENTES CON EPOC**

Emma Vázquez Espinosa

Madrid, 2017

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

TESIS DOCTORAL:

**CAPACIDAD DE ESFUERZO, ACTIVIDAD FÍSICA Y ESTADO
NUTRICIONAL EN PACIENTES CON EPOC**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA
OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

EMMA VÁZQUEZ ESPINOSA

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo

Médico Adjunto de Neumología

Hospital Universitario La Princesa

Dirección

Dra. Dña. Rosa M^a Girón Moreno

Dr. D. Julio Ancochea Bermúdez

DEDICATORIA

A mi marido y a mi hijo.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Rosa Girón, por su ayuda y apoyo constante a lo largo de todos estos años en el Hospital de la Princesa y por tantos momentos de trabajo que me ha dedicado hasta materializar esta Tesis.
- Al Dr. D. Julio Ancochea, nuestro Jefe, por su trato cercano y amable, estímulo constante para mi formación.
- A Rosa Mar y Tamara, por su amistad incondicional, siempre dispuestas a prestar su ayuda para poder llevar a cabo este proyecto.
- A todos mis compañeros del Servicio de Neumología de los que aprendo todos los días.
- A mis padres y mi tía, por estar siempre “*ahí*”.
- No me olvido de mis pacientes EPOC que depositando en mi toda su confianza, siempre han colaborado en cada proyecto que les he propuesto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Aspectos históricos de la EPOC.....	23
1.2. Introducción a la EPOC.....	32
1.3. Epidemiología de la EPOC	33
1.4. Factores de Riesgo.....	34
1.4.1. Factores de riesgo ambientales.....	35
1.4.2. Factores de riesgo no ambientales	37
1.5. Etiopatogenia.....	38
1.6. Fisiopatología	39
1.7. De las manifestaciones clínicas al diagnóstico.....	42
1.7.1. Sospecha clínica y confirmación diagnóstica con espirometría	42
1.7.2. Caracterización fenotípica según las guías clínicas actuales (Clasificación de la	
1.7.3. EPOC)	53
1.7.4. Valoración multidimensional (Clasificación de gravedad e índices	
1.7.5. multicomponente)	60
1.8. Tratamiento del EPOC.....	62
1.8.1. En fase estable	62
1.8.2. En fase agudizada	66
1.9. Capacidad de esfuerzo, actividad física y estado nutricional en pacientes EPOC	67
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
2.1. Hipótesis	73
2.2. Objetivos	73
2.2.1. Objetivo principal.....	73
2.2.2. Objetivos secundarios	73
3. METODOLOGÍA.....	75
3.1. Metodología.....	77
3.1.1. Sujetos del estudio	77
3.1.2. Criterios de inclusión y exclusión	77
3.2. Diseño	79
3.2.1. Protocolo e intervención.....	79
3.3. Procedimientos.....	79
3.3.1. Variables clínicas	79
3.3.2. Escalas e índices.....	80
3.3.3. Evaluación del estado nutricional.....	84
3.3.4. Pruebas funcionales respiratorias.....	85
3.3.5. Gasometría arterial.....	86
3.3.6. Evaluación de la fuerza de la musculatura de los miembros superiores o	
handgrip <i>strength</i> (Frohnhofer H <i>et al</i> , 2011)	86

3.3.7.	Analítica	87
3.3.8.	Prueba de la marcha de los seis minutos (6MWT)	88
3.3.9.	Cuestionarios.....	90
3.3.10.	Registro de la actividad física cotidiana	93
3.4.	Análisis estadístico.....	93
3.5.	Cronograma y determinaciones	94
3.6.	Anexos de pacientes y métodos.....	95
3.6.1.	Anexo 1. Aprobación del CEIC.....	95
3.6.2.	Anexo 2. Hoja de información al paciente	96
3.6.3.	Anexo 3. Consentimiento informado a pacientes del estudio.....	99
3.6.4.	Anexo 4. Cuestionario CAT.....	101
3.6.5.	Anexo 5. <i>Hospital Anxiety and depression scale</i>	102
3.6.6.	Anexo 6. <i>Cuestionario Mini Nutritional Assessment</i>	104
4.	RESULTADOS	105
4.1.	Datos generales de las Consultas de EPOC	107
4.2.	Datos de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio.....	111
4.2.1.	Características generales	111
4.2.2.	Pruebas funcionales respiratorias y gasometría arterial.....	120
4.2.3.	Evaluación del estado nutricional.....	123
4.2.4.	Parámetros analíticos.....	125
4.2.5.	Evaluación de la fuerza de la musculatura de los miembros superiores o handgrip <i>strength</i>	126
4.2.6.	Valoración de la capacidad de esfuerzo y actividad física.....	127
4.2.7.	Resultados de las relaciones de las variables estudiadas.....	129
4.2.7.1.	Relación entre actividad física, valorada por medio de pasos, y características generales de la población	129
4.2.7.2.	Relación entre actividad física diaria, valorada por medio de pasos, test de la marcha y parámetros funcionales.....	130
4.2.7.3.	Relación entre actividad física diaria y fuerza en miembros superiores.....	132
4.2.7.4.	Relación entre actividad física diaria, estado nutricional y parámetros analíticos	133
4.2.7.5.	Relación entre actividad física diaria y clasificación fenotípica y visitas a urgencias o ingresos.....	134
4.2.7.6.	Relación entre IMLG y características generales de la población	135
4.2.7.7.	Relación entre el estado nutricional y fenotipos EPOC, visitas a urgencias e Ingresos.....	135
4.2.7.8.	Relación entre el estado nutricional y la fuerza en miembros superiores.....	136
4.2.7.9.	Relación entre el estado nutricional y parámetros analíticos	136
4.2.7.10.	Relación entre fuerza y parámetros analíticos.....	137
5.	DISCUSIÓN	141
5.1.	Aspectos generales de la muestra	143

5.1.1.	Características de la población.....	143
5.1.2.	Clasificación fenotípica	145
5.1.3.	Tratamiento habitual.....	145
5.1.4.	Comorbilidades	145
5.1.5.	Parámetros analíticos.....	146
5.1.6.	Visitas a urgencias e ingresos por EPOC	147
5.2.	Capacidad de esfuerzo, fuerza y actividad física en pacientes EPOC	147
5.3.	Estado nutricional en pacientes EPOC.....	153
6.	CONCLUSIONES	159
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	163

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

6MWT: Prueba de la caminata de seis minutos

AC: Acción corta

ACV: Accidente cerebrovascular

AEPOC: Agudización de la EPOC

ATS: American Thoracic Society

AUDIEPOC: Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD

BIA: Bioimpedanciometría

BODE: Body mass index, obstruction, dyspnea, exercise

BODEx: Body mass index, obstruction, dyspnea, exacerbations

CAT: COPD Assessment Test

CCQ: Cuestionario clínico para la EPOC

COCOMICS: The Collaborative COhorts to assess multicomponent índices of COPD in Spain

COTE (índice): CO-morbidity Test

Cr: Creatinina

CI: Costicoesteroides inhalados

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

CYP: Citocromo P450

d.C. : Después de Cristo

DE: Desviación estándar

DLco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

dL: decilitro

ECLIPSE: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints

EPI-SCAN: Epidemiologic study of COPD in Spain

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

ERV: Volumen de reserva espiratoria

FEF: Flujo mesoespiratorio

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FRC: Capacidad residual funcional

FVC: Capacidad vital forzada

g: Gramo

Guía GOLD: Guía de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva

h: Hora

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HbA1c : Hemoglobina glicosilada

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IBERPOC: Estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España

IC: Capacidad inspiratoria

IMC: Índice de masa corporal

IMLG: Índice de masa libre de grasa

IPDE4: Inhibidor de la fosfodiesterasa 4

IRC: Insuficiencia renal crónica

L: Litro

LABA: B2 agonista de acción prolongada

LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada

kg: Kilogramo

Kpa: kilo Pascal

m: Metro

m²: Metro cuadrado

min: Minuto

mg: Miligramo

ml: Mililitro

mm³: Milímetro cuadrado

mmol: Milimol

MMII: Miembros inferiores

mMRC: Escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica

MNA: Cuestionario Minimal Nutritional Assessment

ng: Nanogramo

OMS: Organización Mundial de Salud

PCR: Proteína C reactiva

PLATINO: Estudio de prevalencia de la EPOC en América Latina

RV: Volumen residual

SABA: Short action beta adrenergic

SAMA: Short action muscarinic agonist

SHAS: Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño

SaO₂: Saturación de oxihemoglobina

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TCAR: Tomografía computerizada de alta resolución

TC: Tomografía computerizada

TLC: Capacidad pulmonar total

ud: Unidad

VC: Capacidad vital inspiratoria

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Théophile Bonet y su obra

Figura 2. Morgagni y su obra

Figura 3. Samuel Johnson

Figura 4. Frederick Ruysch y detalle de La lección de anatomía del Dr. Frederick Ruysch de Jan van Neck (1883) con Ruysch en el centro con un cadáver de un niño (Museo de Ámsterdam, dominio público)

Figura 5. Matthew Ballie

Figura 6. Charles Badham.

Figura 7. Laënnec y su obra.

Figura 8. Dr. William Stokes

Figura 9. John Hutchinson y el espirómetro

Figura 10. Ejemplo de curva flujo volumen de patrón obstructivo

Figura 11. Cuestionario CAT. Tomado de http://www.catestonline.org/english/index_Spain.htm

Figura 12. Fenotipos de EPOC de los pacientes de las consultas monográficas de EPOC

Figura 13. Curva de supervivencia de los distintos fenotipos en las consultas monográficas de EPOC

Figura 14. Distribución de los pacientes por edad e IMC

Figura 15. Fenotipos de EPOC de los pacientes estudiados

Figura 16. Representación de los datos del BODE

Figura 17. Representación de la distribución de los cuestionarios CAT y HAD

Figura 18. Representación gráfica de los valores de las pruebas funcionales respiratorias

Figura 19. Representación gráfica de la distribución de las gasometrías

Figura 20. Datos de la masa grasa y magra obtenidos por impedancia

Figura 21. Representación gráfica de los resultados del cuestionario de estado nutricional

Figura 22. Representación gráfica del handgrip strength

Figura 23. Prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

Figura 24. Distribución de los valores del podómetro

Figura 25. Relación entre la actividad física diaria con la edad, grado de disnea, índice de BODE y COTE, y cuestionario HAD depresión.

Figura 26. Diferencias estadísticas entre la media de pasos realizados por hombres y mujeres

Figura 27. Relación entre actividad física diaria y fuerza en miembros superiores

Figura 28. Asociación entre el número de metros realizado en el test de la marcha y la fuerza

Figura 29. Relación entre actividad física y estado nutricional

Figura 30. Relación entre actividad física y fenotipos de EPOC

Figura 31. Relación entre el estado nutricional, valorado por el cuestionario MNA y fenotipos de EPOC

Figura 32. Visión holística de la EPOC

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala modificada del Medical Research Council

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la EPOC según el FEV1

Tabla 3. Clasificación de la Gravedad de la limitación al flujo aéreo por espirometría

Tabla 4. Clasificación GOLD

Tabla 5. Clasificación GesEPOC 2012 (Tomado de Guía GesEPOC, 2012).

Tabla 6. Clasificación GesEPOC 2014

Tabla 7. Criterios mayores y menores fenotipo mixto

Tabla 8A. Variables y puntuación de la escala de BODE

Tabla 8B. Variables y puntuación de la escala de BODEx

Tabla 9. Indicaciones de tratamiento según GesEPOC 2014

Tabla 10. Indicaciones de tratamiento según GOLD

Tabla 11. Escala modificada del Medical Research Council (mMRC)

Tabla 12. Variables y puntuación de la escala de BODE

Tabla 13. Gravedad EPOC según puntuación de BODE

Tabla 14. Índice de Charlson

Tabla 15. Índice COTE

Tabla 16. Valores de referencia en kg para el sexo masculino para la evaluación de la fuerza de la musculatura

Tabla 17. Valores de referencia en kg para el sexo femenino para la evaluación de la fuerza de la musculatura

Tabla 18. Equipamiento requerido en la prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

Tabla 19. Preparación del paciente requerida en la prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

Tabla 20. Escala de Borg

Tabla 21. Impacto de la enfermedad según CAT

Tabla 22. Registro de la actividad física cotidiana

Tabla 23. Cronograma de trabajo

Tabla 24. Media de edad, FEV1, BODE y BODEx de los pacientes de las consultas monográficas de EPOC

Tabla 25. Causas de éxitos en los pacientes con EPOC de los pacientes de las consultas monográficas de EPOC

Tabla 26. Comorbilidades de los pacientes en las consultas monográficas de EPOC según fenotipos de GesEPOC

Tabla 27. Datos generales de los pacientes incluidos en el estudio

Tabla 28. Distribución de los pacientes según el grado de disnea del mMRC

Tabla 29. Comorbilidades de los pacientes estudiados

Tabla 30. Visitas a urgencias, ingresos y agudizaciones

Tabla 31. Tratamientos farmacológicos de las comorbilidades

Tabla 32. Tratamiento farmacológico específico para la EPOC

Tabla 33. Oxigenoterapia

Tabla 34. Índice de BODE

Tabla 35A. Cuestionario CAT

Tabla 35B. Cuestionarios HAD

Tabla 36. Valores de las pruebas funcionales respiratorias

Tabla 37. Valores de las gasometrías

Tabla 38. Datos del índice de masa libre de grasa obtenidos por impedancia

Tabla 39. Resultados del cuestionario MNA

Tabla 40. Parámetros analíticos

Tabla 41A. Handgrip strength mano derecha

Tabla 41B. Handgrip strength mano izquierda

Tabla 42. Datos de la Prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

Tabla 43. Registro de la actividad física con el podómetro

Tabla 44. Relación entre el podómetro y parámetros funcionales respiratorios

Tabla 45. Clasificación de la población a estudio según IMLG y sexo

Tabla 46. Valores de significación de las variables estudiadas

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Aspectos históricos de la EPOC

La historia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se remonta a unos 1600 años atrás como pone de manifiesto el descubrimiento en 1972 en Alaska de la momia de una mujer con evidencia de enfisema. Este es el caso más antiguo de EPOC descrito (Anónimo, 1679).

En 1650 en las autopsias, que comenzaban a realizarse en aquella época, se observaron pulmones más grandes de lo normal debido a la gran cantidad de aire que contenían. Se empleaba el termino enfisema, que viene del griego *physe* (soplar dentro), aunque todavía no se encontró explicación a la presencia de esa gran cantidad de aire, surgiendo mucha especulación sobre la enfermedad (Anónimo, 1679).

La palabra enfisema procede del latín *emphysēma*, que a su vez procede del griego *ἐμφύσημα*, hinchazón, “*en*” dentro y “*fisan*” soplar. Originalmente este término se refería al enfisema subcutáneo, más tarde Ruysch en 1721, lo amplió al enfisema en general.

Posteriormente se conoció que pacientes que hubieran inhalado alguna sustancia microscópica o algún producto químico sufrían cambios o destrucción en los tejidos respiratorios; las enfermedades resultantes eran las que hoy conocemos como bronquitis crónica y enfisema, y que actualmente se engloban en la EPOC (Anónimo, 1679).

Uno de los primeros autores en describir el enfisema fue el médico suizo Theophile Bonet (1620-1689) que realizó más de 3000 autopsias sobre pacientes a los que había seguido (Bonet T, 1700). En 1679, Bonet describió el enfisema como una condición de “*los pulmones voluminosos*” en su libro *Sepulchretum: Sive Anatomía practica excadaveribus morbo denalis, Tomus tertius, Sumptibus Cramer & Perachon, 1700* (Crellin JMD, 1980; Petty TL, 2006).

INTRODUCCIÓN

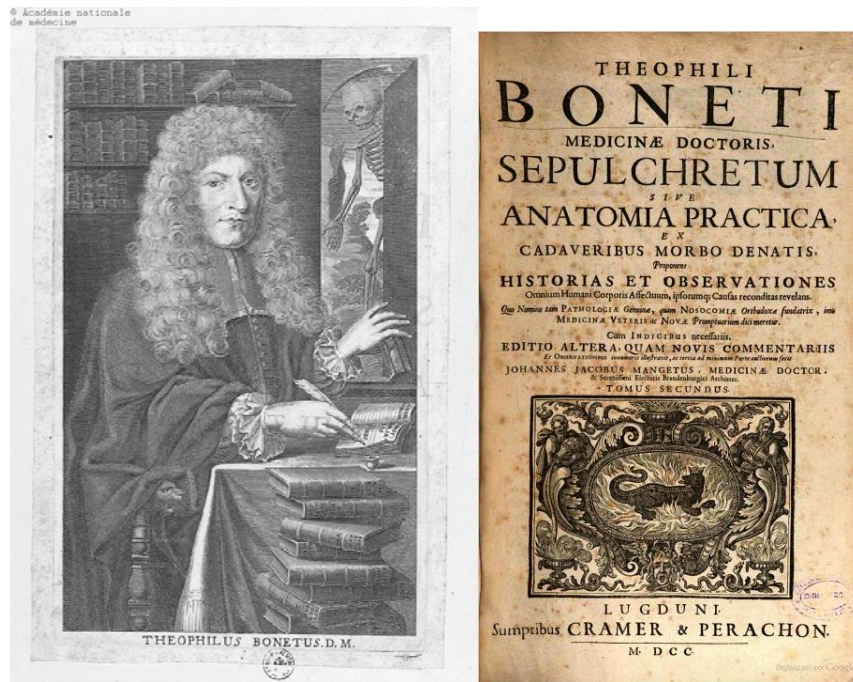


Figura 1. Théophile Bonet y su obra (tomado de <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>)

Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), considerado pionero de la Anatomía Patológica moderna, refrendó los trabajos de Bonet y describió varios casos de pulmones túrgidos o inflamados en su obra *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque. Venice: Remondini, 1761* ("Sobre las localizaciones y las causas de las enfermedades, investigadas desde el punto de vista anatómico") (Morgagni GB, 1761). Esta obra publicada en 1761, contenía más de

700 historias clínicas con sus protocolos de autopsias y se tradujo a varios idiomas sentando las bases de la Anatomía Patológica moderna.



Figura 2. Morgagni y su obra (tomado de <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>)

El famoso médico y escritor inglés Doctor Samuel Johnson del que eran conocidos sus problemas respiratorios y se sospechaba que tenía asma, en su autopsia se descubrió que sus pulmones tenían fibrosis. En 1784 el doctor James Arthur Wilson con solo 19 años de edad realizó su autopsia en la que encontró enfisema y cor pulmonale (Reich, 1994): “*Al abrir la cavidad torácica, el pulmón no se colapsó como era habitual cuando entra el aire, y permaneció distendido, cuando había perdido el poder de contracción; las celdas de las superficie de los pulmones estaban muy agrandadas... el corazón era excesivamente grande y fuerte*”.

INTRODUCCIÓN



Figura 3. Samuel Johnson (tomado de <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>)

Frederik Ruysch (1638-1731), botánico y anatomista neerlandés conocido por sus avances en la conservación de piezas anatómicas de diversas partes del cuerpo humano, llegó a reunir una de las colecciones anatómicas más famosas de Europa. En 1721 mediante una serie de dibujos dio una detallada descripción del enfisema.



Figura 4. Frederick Ruysch. Tomado de la Wikipedia. A la derecha detalle de *La lección de anatomía del Dr. Frederick Ruysch* de Jan van Neck (1883) con Ruysch en el centro con un cadáver de un niño (Museo de Ámsterdam, dominio público)

Matthieu Ballie (1761-1823), patólogo inglés, dedicó su investigación más importante al enfisema entre 1793 y 1807, incluido los pulmones del Doctor Johnson. Describe el enfisema como “*espacios aéreos agrandados*” en los pulmones

y que estos no se colapsaban. Publicó sus hallazgos en 1793 en libro del que se cree que es el primer libro de patología: *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. Ballie describe los pulmones de Johnson como sigue: “*Los pulmones son a veces formados en celdas grandes que recuerdan los pulmones de un animal anfibio... no es improbable que esta acumulación (de aire) puede romper dos o tres celdas contiguas en una, formando así una celda de gran tamaño*” (Reich JM, 1994).



Figura 5. Matthew Ballie (Tomado de <https://lunginstitute.com/blog/history-of-emphysema/>)

El médico inglés Charles Badham (1813- 1884) fue el primero en usar la palabra bronquitis para hablar de “*los cambios inflamatorios en la membrana mucosa* “. El término bronquitis pronto suplantó al de catarro crónico, en referencia a la inflamación crónica del tracto respiratorio, con tos y esputo amarillento o flemas. (Gee S, 1899). Así durante el siglo XIX, la denominación de catarro se usó para describir la inflamación nasal. Hacia 1820, también se hablaba de fiebre del heno, pero las denominaciones de alergia o resfriado no se emplearían hasta 80 años más tarde (Gee S, 1899).

INTRODUCCIÓN

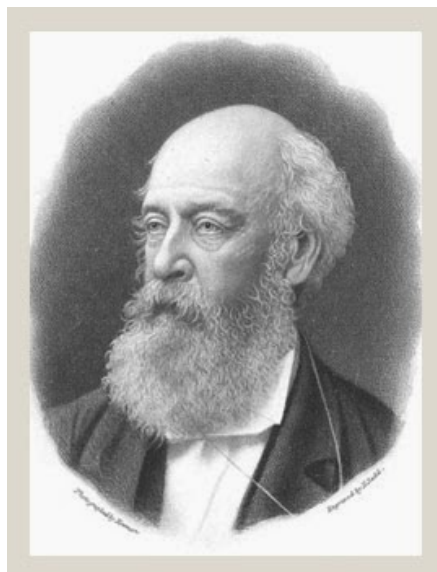


Figura 6. Charles Badham. (tomado de <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>)

Uno de los padres de la Neumología, René Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826), creó el estetoscopio en 1816, un cilindro de madera de 30 cm de largo, gracias al cual en 1821 describió de forma precisa que tanto el enfisema como la bronquitis eran condiciones relacionadas. Definió la bronquitis como: “*catarro mucoso crónico “y “lleno de líquido mucoso”* (Laënnec R, 1821). Definió el enfisema como: “*pulmones que no se colapsan pero que llenan la cavidad completamente a cada lado del corazón*” (Petty TL, 2006). Fue el primero en describir el enfisema debido al envejecimiento y lo definió como un daño tisular en las zonas aéreas periféricas. Más tarde, lo describió como una rotura del tejido en el parénquima de los pulmones, para diferenciarlo del aire atrapado en los alveolos debido a una obstrucción como ocurre en el asma y la bronquitis. De esta manera fue el primero en distinguir la bronquitis crónica y el enfisema como entidades separadas del asma y con sus propios tratamientos.

Laënnec, en 1819, publicó: *De l'auscultation médiate ou traité de diagnostic des maladies des poumons et du coeur fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*. Caracterizó numerosas lesiones entre ellas bronquiectasias, enfisema pulmonar, edema e infartos pulmonares, neumonía lobar, gangrena pulmonar, neumotórax, pleuresía y la tuberculosis pulmonar.



Figura 7. Laënnec y su obra. (tomado de Wikipedia y <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>)

El Doctor William Stokes (1804-1878), en 1837, fue el primero en usar el término bronquitis crónica en su libro *The Diagnosis and Treatment of Diseases of the Chest*, la definió como “una inflamación de la membrana mucosa que ocasionaba un aumento de la dilatación de las celdas aéreas y los conductos aéreos y un enfisema pulmonar” (Stokes W, 1837). También escribió que la bronquitis era evidente en todas las enfermedades de los pulmones y que había una similitud entre bronquitis, neumonía y asma. Además, como Laënnec, explicó también la relación entre bronquitis crónica y enfisema, creía que la bronquitis derivaba en enfisema. Stokes fue el primero en describir los diferentes tipos de esputo como el mucoide y el mucopurulento, y menciona el incremento de secreciones y la tos crónica como parte del cuadro clínico (Stokes W, 1837).



Figura 8. Dr. William Stokes. (tomado de <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>)

INTRODUCCIÓN

En 1846, John Hutchinson (1811-1861) inventó el espirómetro que aunque sólo media la capacidad vital, se hizo indispensable para distinguir entre bronquitis, enfisema y asma.

Los primeros experimentos de medición de volúmenes pulmonares se remontan al periodo 129 a 200 d. C. con Galeno. Hacía que un niño respirara dentro y fuera de una vejiga, comprobando que el volumen que entraba con cada respiración no variaba. Siglos más tarde, Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), trató de medir el volumen de aire inspirado en una respiración, aspirando una columna de agua en un tubo cilíndrico y midiendo el volumen de aire desplazado por el agua. En su experimento, Borelli se tapó la nariz para que no se viera afectada la precisión de sus resultados. Todavía se emplea esta técnica para la correcta medición de los volúmenes pulmonares.

A principios del siglo XIX, Davy intenta determinar los volúmenes pulmonares y el volumen residual mediante una técnica de dilución del gas hidrógeno. Sin embargo fue John Hutchinson, en 1844, quien no solo hizo el diseño del primer espirómetro sino que también fue el primero en utilizar el término capacidad vital inspiratoria y además delimitó los estándares normales basándose en mediciones hechas a aproximadamente 200 personas (Wikipedia:https://es.wikipedia.org/wiki/John_Hutchinson).

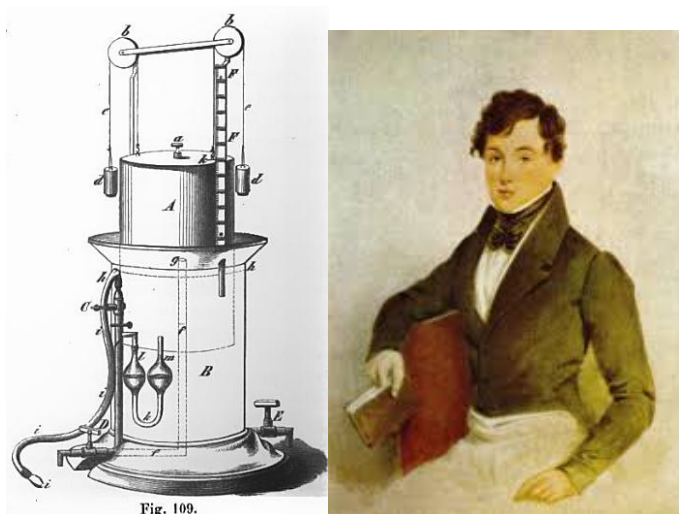


Figura 9. John Hutchinson y el espirómetro. Tomado de <http://www.healthline.com/health-slideshow/copd-history#3>

Cien años más tarde, Robert Tiffeneau, desarrollo y mejoró el espirómetro (Yernault JC, 1997).

En 1861 el Doctor Henry Hyde Salter en su libro: *On Asthma: its pathology and treatment* describió que nunca había realizado una autopsia a un asmático en la que hubiera evidencia de enfisema, y describió también el tórax en forma de barril, común en niños asmáticos. Sin embargo, en esa época, no fueron capaces de diferenciar entre asma y enfisema ya que además este último, era una enfermedad rara que no se describió hasta que no se empezó a fumar de forma habitual.

En 1855, Mendelssohn “estableció que había muchas personas que morían de tuberculosis cuyos síntomas nunca debutaban hasta que trabajaban con el carbón y fumaban”. Así fue el primero que describió la relación entre los agentes inhalados ambientales y la enfermedad pulmonar (Klozt O, 1914).

En 1898, los términos “sacos aéreos” y “celdas” pasaron a llamarse alveolos y el enfisema claramente se definía como: “*dilatación de los alveolos pulmonares y atrofia de las paredes alveolares*” (Clevelant H, 1898).

A partir de 1930, se definieron muchos aspectos del enfisema: las células de Globet, limitaciones del flujo de aire y pérdida de elasticidad pulmonar, la necesidad de una inspiración profunda con uso de músculos accesorios, la relación entre pérdida de elasticidad pulmonar y limitación del flujo aéreo, la aparición de bullas y el incremento de la disnea, o la asociación de signos físicos como el tórax en barril, la medición de la capacidad vital con el espirómetro y la disnea no atribuible a otras condiciones.

En 1950, se determinó que no sólo en el enfisema había distensión de los alveolos, y que se trataba de un verdadero enfisema cuando había aire en los espacios intersticiales por la ruptura de tejido pulmonar parenquimatoso. Quedó aclarado que el atrapamiento de aire en el asma era reversible, en la bronquitis crónica era parcialmente irreversible mientras que en el enfisema era totalmente irreversible (Anónimo, 1679).

INTRODUCCIÓN

En la reunión del Ciba Guest Symposium que tuvo lugar en 1959, se concretaron los términos de la definición y el diagnóstico de la EPOC tal y como se conoce hoy en día. Se piensa que fue el Doctor William Briscoe el primero que usó el término EPOC en el *9th Aspen Emphysema Conference* en 1965 (Cleveland GH, 1898).

Ya entre los años 1969 y 70, se usaban con mayor frecuencia las pruebas de función pulmonar y se utilizó por primera vez el término FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) para medir el flujo espiratorio. En 1980 ya era común usar estas pruebas para el diagnóstico de la EPOC, siendo el FEV₁ el parámetro más significativo. Además se vio la relación entre la EPOC y las alteraciones cardíacas, y cor pulmonale (Anónimo, 1679).

Fue Charles Fletcher en 1976, quien relaciona la EPOC y el hábito tabáquico en su libro: *The natural history of Chronic Bronchitis and emphysema*.

No fue hasta 1965, que se introdujo el concepto de rehabilitación pulmonar y cuidado en el domicilio en el *Aspen Emphysema Conference* en 1965.

1.2. Introducción a la EPOC

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible secundaria a la inhalación de humo de tabaco o a la exposición de la vía aérea a partículas nocivas o gases. Se trata de una entidad muy infradiagnosticada, con una prevalencia estimada en España del 10,2%; actualmente ocupa el cuarto lugar como causa de muerte en el mundo y es una enfermedad que consume muchos recursos sanitarios (GesEPOC, 2012; GOLD, 2014).

Aunque ampliamente estudiada, a lo largo de la historia y como consecuencia de que sigue siendo objeto de numerosas investigaciones, su concepto ha ido cambiando a lo largo de las décadas. Ya en los años 50, Dornhorst, además de basarse en la definición clásica establecida por el parámetro respiratorio funcional,

describía dos fenotipos clínicos: el paciente enfisematoso y disneico acianótico denominado *pink puffer* o soplador rosado y el bronquítico crónico congestivo cianótico denominado *blue bloater* (Dornhorst AC, 1955; García-Aymerich J *et al*, 2009).

En los últimos años se ha ido adquiriendo una concepción más global de la EPOC que ha pasado a ser considerada como sistémica y multicomponente en la que hay que prestar atención, no sólo a los síntomas respiratorios y a la función pulmonar, sino que también a las comorbilidades de cada paciente (GesEPOC, 2012; GOLD, 2013).

1.3. Epidemiología de la EPOC

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que hay en el mundo 210 millones de personas que padecen EPOC (GesEPOC, 2012; Bousquet J *et al*, 2010). La prevalencia de la EPOC en la población general es de un 1%, llegando al 10% en los adultos mayores de 40 años (Halbert RJ *et al*, 2006; GesEPOC, 2012). En Europa se estima que entre un 2,1% y un 26,1% son EPOC (Atsou K *et al*, 2011; GesEPOC, 2012).

En España, según el estudio EPI-SCAN (*Epidemiologic study of COPD in Spain*) (Miravitlles M *et al*, 2009; GesEPOC, 2012), la prevalencia actual de la EPOC en la población de 40 a 80 años fue del 10,2% (el 15,1% en hombres y el 5,7% en mujeres) y en un 73% no está diagnosticada.

En comparación con el estudio anterior de 1997, el estudio IBERPOC (*Estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España*), el infradiagnóstico se redujo en España sólo levemente (5%), lo que si disminuyó, en gran medida, fue el infratratamiento que paso del 81 al 54% ($p < 0,05$) (Soriano JB *et al*, 2010; GesEPOC, 2012).

Actualmente, la EPOC es la cuarta causa de muerte en el mundo, tras el cáncer, las enfermedades del corazón y las enfermedades vasculares y se estima que

INTRODUCCIÓN

para el año 2030 ocupe el tercer puesto (WHO, 2010; Regidor E *et al*, 2011). Además como enfermedad crónica, supone un gran coste tanto en consumo de recursos sanitarios como en pérdida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. En una encuesta realizada por el Ministerio de Sanidad y Política Social para la elaboración de la Estrategia Nacional de la EPOC, todas las comunidades autónomas la consideran como un área prioritaria de intervención en salud (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009).

La EPOC es una enfermedad respiratoria caracterizada por una limitación crónica al flujo aéreo progresiva y sólo parcialmente reversible que está asociada a una respuesta inflamatoria frente al humo de tabaco y a la exposición a otros agentes tóxicos inhalados en el hogar o en el lugar de trabajo.

Clásicamente se define mediante unos criterios espirométricos de obstrucción al flujo aéreo, mecanismos patogénicos, aspectos etiológicos y manifestaciones sintomáticas, tal y como se refleja en las definiciones propuestas por las distintas sociedades científicas. Aunque, en esencia, es una enfermedad pulmonar, con frecuencia se encuentran comorbilidades como el cáncer de pulmón, la diabetes, la miopatía, la depresión, la pérdida de peso y un estado de inflamación sistémica (Agustí A *et al*, 2003).

El diagnóstico de EPOC debe ser sospechado ante todo paciente con historia de tabaquismo o exposición a agentes inhalados tóxicos que presente tos, aumento de la producción de esputo o disnea y siempre ha de confirmarse con una espirometría que ponga de manifiesto un cociente FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatador $\leq 70\%$ (*National Heart, Lung and Blood Institute*, 2001).

1.4. Factores de Riesgo

Podemos clasificar los factores de riesgo responsables de la aparición de la EPOC en dos grandes grupos: factores de riesgos ambientales y no ambientales.

1.4.1. Factores de riesgo ambientales

❖ Tabaquismo y tabaquismo pasivo

El tabaquismo se considera el primer factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC. Es una enfermedad crónica adictiva que se suele iniciar antes de los 18 años de edad y que causa graves daños en las vías respiratorias. Según la OMS, el tabaco ocasiona actualmente unos 4 millones de muertes al año en todo el mundo y más de 50.000 en nuestro país. Se calcula que de seguir esta tendencia, en el año 2020 morirán unos 10 millones de personas cada año a consecuencia del tabaco.

Las causas más frecuentes de muerte atribuible al tabaquismo son el cáncer de pulmón, la EPOC y la cardiopatía isquémica (Rodríguez Hermosa JL *et al*, 2010).

En España se estima que un 29,5% de la población adulta es fumadora, con cierta tendencia a disminuir especialmente entre los varones. En cuanto a la edad, entre los 16 y 24 años, un 33% son fumadores y de ellos el mayor porcentaje son mujeres fumadoras (GesEPOC, 2012).

Según estudios de cohortes prospectivos, se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre los fumadores se sitúa entre el 25% y el 30% (Lokke A *et al*, 2006) y es proporcional al consumo de tabaco (Miravitlles M *et al*, 2009).

Por otra parte el tabaquismo pasivo, definido como la inhalación involuntaria de humo de tabaco de otra persona que lo fuma, es el responsable de la etiopatogenia de la EPOC en personas no fumadoras (GesEPOC, 2012).

El humo de tabaco desencadena una respuesta inflamatoria excesiva o inapropiada que produce una bronquitis crónica y una bronquiolitis además de un desequilibrio enzimático, que son responsables de la patogenia de la EPOC.

Como todos estos factores están presentes tanto en el fumador con obstrucción al flujo aéreo como en el que no la desarrolla, parece claro que han de

INTRODUCCIÓN

coexistir factores de susceptibilidad individual y factores ambientales para desarrollar la enfermedad (García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010).

- ❖ Inhalación de otras partículas nocivas ambientales y contaminación atmosférica

En regiones menos desarrolladas, se postula la teoría de que el uso de combustible de biomasa; tal como madera, carbón vegetal o estiércol, está en relación con la aparición de EPOC en estas zonas (García- Cosío Piqueras B y Agustí A 2010; GesEPOC, 2012).

En España, se ha documentado un aumento del riesgo de ingreso por EPOC en mujeres que habían estado expuestas de forma significativa, al humo de leña o carbón en su infancia o juventud y este hecho fue independiente del tabaquismo (Orozco-Levi M *et al*, 2006; GesEPOC, 2012).

También se ha evidenciado una caída del FEV₁ en trabajadores expuestos a polvos minerales como carbón y oro, trabajadores de fundiciones y expuestos a polvos vegetales, grano, o algodón.

El papel de la contaminación atmosférica en el desarrollo directo de la EPOC está menos claro, se considera que podría tener un papel mínimo (Jaakkola MS *et al*, 2002; GesEPOC, 2012), si bien es cierto que con lo que está más fuertemente relacionado es con la tasa de agudización y hospitalizaciones. En la Guía GOLD del 2017 se hace hincapié en la evidencia del impacto en la maduración pulmonar y su desarrollo (GOLD, 2017).

- ❖ Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias desempeñan un papel importante tanto en el desarrollo como en la progresión de la EPOC, incluso las infecciones durante la infancia, se cree que podrían predisponer a la aparición de bronquiectasias o hiperreactividad bronquial (García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010).

Infecciones pulmonares como la Tuberculosis también se asocian a la EPOC. Según el estudio PLATINO (*Estudio de prevalencia de la EPOC en América Latina*), el antecedente de tuberculosis se asociaba a un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar una EPOC, independientemente de otros factores de riesgo, y en particular del tabaquismo (Menezes AMB *et al*, 2006; GesEPOC, 2012).

1.4.2. Factores de riesgo no ambientales

❖ Género, edad, nivel socioeconómico

En cuanto al papel que representa el género en el desarrollo de la EPOC, hay estudios que postulan que las mujeres son más susceptibles a la acción del humo de tabaco. En el pasado, la mayoría de los estudios demostraba que los hombres tenían mayor prevalencia y mortalidad por EPOC, pero actualmente se encuentra que la prevalencia de la EPOC es prácticamente igual en ambos sexos, probablemente, esto se debe al inicio de la mujer en el hábito tabáquico (Biglino L *et al*, 1996).

Igual que ocurre con otras enfermedades crónicas como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, la prevalencia de la EPOC aumenta con la edad. La función pulmonar alcanza su máximo desarrollo en el adulto joven y posteriormente va declinando al comienzo de la tercera o cuarta década (García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010).

La relación entre la EPOC y el nivel socioeconómico es difícil de establecer dada la interurrencia de otros factores que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad, pese a esto, se ha observado una dependencia del nivel socioeconómico como factor de riesgo para la EPOC, de tal forma a nivel más bajo peor función pulmonar (Prescott E *et al*, 1999).

INTRODUCCIÓN

❖ Hiperreactividad bronquial

Tradicionalmente la hiperreactividad bronquial se ha asociado al asma aunque según una hipótesis de autores holandeses algo controvertida, también favorece el desarrollo de la EPOC. Algunos asmáticos que fuman pierden función pulmonar más rápidamente que los fumadores no asmáticos (García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010).

❖ Factores genéticos

Actualmente el único déficit genético asociado con el enfisema es el déficit de alfa 1 antitripsina, siendo este poco habitual, sólo se encuentra en el 1-2% de los pacientes con EPOC. Este déficit se asocia con la aparición precoz de la EPOC tanto en fumadores como no fumadores, pero en los fumadores el deterioro de la función pulmonar es más rápido (Sandford AJ *et al*, 1997; García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010):

Se cree que se trata de un trastorno en el que están implicados varios genes: proinflamatorios (genes del factor de necrosis tumoral alfa: $TNF\alpha$), antioxidantes, y otros, aunque lo cierto es que aún no se ha demostrado su responsabilidad en la enfermedad (García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010).

1.5. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EPOC aún no es bien conocida, se cree que se fundamenta en cuatro pilares fundamentales (García- Cosío Piqueras B y Agustí A, 2010):

❖ Respuesta inflamatoria al humo de tabaco

Considerado como el principal factor patogénico. El humo de tabaco atrae a macrófagos alveolares que producen $TNF\alpha$, que mediante un mecanismo de factores nucleolares $K\beta$ dependientes, favorecen la secreción de Interleucina 8 por las células

epiteliales y los propios macrófagos; a consecuencia de esto se produce un aumento del número de neutrófilos que favorecen la liberación de proteasas.

❖ Desequilibrio enzimático

Tradicionalmente se cree que la EPOC se produce por un desequilibrio entre proteasas y antiproteasas. Parece que el humo del tabaco favorece el aumento de la liberación de proteasas, provocando un desequilibrio en los mecanismos de reparación pulmonar.

❖ Estrés oxidativo y apoptosis endotelial

También están favorecidos por el humo del tabaco y probablemente, estén, además en relación con otros hallazgos presentes en estos enfermos como la pérdida de masa muscular y la caquexia, especialmente en los enfermos de tipo enfisematoso.

❖ Reparación y modelado

La exposición al humo de tabaco inhibe la producción de elastina y colágeno así como la proliferación de fibroblastos lo que dificulta la reparación y el modelado.

1.6. Fisiopatología

En la EPOC, a nivel parenquimatoso se produce un agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos conocido como enfisema (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

Se diferencian dos tipos de enfisema:

❖ Enfisema centroacinar

Más frecuente en fumadores, donde la destrucción predomina en los lóbulos superiores.

INTRODUCCIÓN

❖ Enfisema panacinar

La afectación es homogénea en todo el acino, predomina en las bases y es característico del déficit de $\alpha 1$ antitripsina.

Así mismo, a nivel de la vía aérea, se produce una hiperplasia de las glándulas mucosas, un aumento de las células caliciformes, aparición de zonas de metaplasia escamosa y anomalías ciliares. Por otra parte, la EPOC se caracteriza por tener efectos sistémicos asociados que a veces son difíciles de distinguir de las comorbilidades que pueden presentar los enfermos de EPOC y que podrían ser más atribuibles al efecto del tabaquismo, como las alteraciones de origen cardiovascular (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

A nivel fisiopatológico nos encontramos con:

❖ Obstrucción al flujo aéreo, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar

El hecho de que exista una obstrucción al flujo aéreo como consecuencia de la destrucción del parénquima pulmonar, favorece que, al final de la espiración, quede aire atrapado en los pulmones, debido al colapso precoz de unas vías aéreas patológicas (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

Además con el ejercicio y durante las exacerbaciones, se produce un incremento en el atrapamiento aéreo que no se acompaña de un desplazamiento compensatorio de la caja torácica dando lugar a lo que se denomina hiperinsuflación dinámica (Barberá Mir JA *et al*, 2004).

❖ Hipersecreción mucosa y deterioro ciliar

A nivel de la vía aérea se produce hiperplasia de las glándulas mucosas, aumento de las células caliciformes y aparecen zonas de metaplasia escamosa, todo ello secundario a la exposición a gases nocivos y humo de tabaco. Como consecuencia se produce tos crónica y dificultad para expectorar.

❖ Alteración del intercambio gaseoso

La destrucción del parénquima pulmonar y la pérdida de los capilares hacen que se reduzca la superficie de intercambio gaseoso ocasionando una disminución en la capacidad de transferir monóxido de carbono.

La hipoventilación alveolar y el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión explican la hipoxemia y la retención de CO₂ en los pacientes con EPOC.

Este deterioro en el intercambio gaseoso aumenta progresivamente según el grado de deterioro del paciente, inicialmente, sólo hay hipoxemia y poco a poco, en fases más avanzadas, se añade hipercapnia; estos cambios empeoran durante el sueño. Todo esto, sin tratamiento adecuado, aboca a la aparición de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

❖ Efectos sistémicos

Fundamentalmente, podemos reconocer como efectos sistémicos de la EPOC, la inflamación en sangre periférica, la pérdida de peso y la disfunción músculo esquelética. Otras comorbilidades, como las cardiovasculares de manera fundamental, son posiblemente atribuibles al tabaquismo.

Es bastante frecuente encontrar pérdida de peso en los pacientes con EPOC, y sería atribuible a varias causas como la hipoxia, el tratamiento esteroideo, la falta de actividad física, junto con la existencia de un metabolismo basal aumentado. Esta pérdida se produce, sobretodo, a expensas de pérdida de masa muscular libre de grasa, sin guardar relación con la ingesta calórica. Se considera que un índice de masa corporal (IMC) < 21 kg/m² es factor de mal pronóstico en estos enfermos.

Otros efectos sistémicos menos conocidos son probablemente las alteraciones en el metabolismo energético cerebral, la depresión y la osteoporosis (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

INTRODUCCIÓN

1.7. De las manifestaciones clínicas al diagnóstico

En el proceso diagnóstico de la EPOC destacan tres fases (GesEPOC, 2012)

1.7.1. Sospecha clínica y confirmación diagnóstica con espirometría

❖ Sospecha clínica

Igual que en otras entidades, la anamnesis y la exploración física son esenciales para establecer la sospecha clínica. Después, en el caso de la EPOC la confirmación diagnóstica viene dada por espirometría (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

Debemos en primer lugar, sospechar la EPOC en aquellas personas adultas con exposición a factores de riesgo, principalmente humo de tabaco con inicio de los síntomas a partir de los 35 años (GesEPOC, 2012).

La valoración de la cantidad de tabaco consumida se realiza mediante el índice total de paquetes por año. Este índice nos permite realizar una evaluación de la duración y de la intensidad del tabaquismo relacionándose con la obstrucción al flujo aéreo (Barberá JA *et al*, 2001). En el caso de que la exposición sea a productos por combustión de biomasa, debemos recoger el tiempo en años en que el individuo estuvo expuesto al menos 10 horas al día (Peces- Barba G *et al*, 2008).

Las manifestaciones clínicas de la EPOC son inespecíficas y comunes a otras enfermedades respiratorias, pudiendo incluso, en fases tempranas, cursar de forma asintomática. Además, la progresión y la intensidad de los síntomas varían mucho de unos sujetos a otros (GesEPOC, 2012).

Los síntomas principales de la EPOC son la disnea, la tos y la expectoración.

✓ Disnea

Es el síntoma principal de la enfermedad aunque suele ser el más tardío y está muy asociado al componente enfisematoso

Con frecuencia suele ser el primer motivo de consulta y tiene una gran repercusión en la calidad de vida. Inicialmente solo aparece con el ejercicio para, progresivamente en fases avanzadas de la enfermedad limitar las actividades de la vida diaria.

El origen de la disnea es multifactorial y es percibido de manera desigual por pacientes con un mismo grado de obstrucción al flujo aéreo (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010; Rennard SI *et al*, 2016; GesEPOC, 2012).

Existen varios métodos para medir la disnea, debido a su sencillez, la forma más utilizada es la escala modificada propuesta por el Medical Research Council (MRC) británico (Tabla 1).

Tabla 1. Escala modificada del *Medical Research Council* (modificada de GesEPOC, 2012)

Grado	Descripción
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar en llano al propio paso.
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

✓ Tos

Es una tos crónica y suele ser episódica pero pasa a ser diaria, de predominio matutino y con frecuencia productiva. Puede no estar relacionada con el grado de

INTRODUCCIÓN

obstrucción ni de gravedad de la enfermedad. Suele ser el primer síntoma en aparecer y ocupa el segundo lugar en los motivos de consulta (GesEPOC, 2012).

✓ Expectoración

Se produce como consecuencia de una hipersecreción mucosa, que habitualmente es mucoide. Es más abundante por la mañana y en cantidad menor de 60 ml al día. La presencia de un volumen de expectoración superior a 30 ml en 24 horas, sugiere la coexistencia de bronquiectasias (Barberá JA *et al*, 2001).

Es muy importante la valoración de las características de la expectoración, ya que, por ejemplo, la presencia de esputo hemoptoico, obliga a establecer un diagnóstico diferencial con el carcinoma broncopulmonar o infecciones respiratorias.

Además, en la EPOC, pueden aparecer otros síntomas más inespecíficos como sibilancias y opresión torácica. En estos casos, es necesario descartar otras entidades tales como la insuficiencia cardíaca, neumotórax, embolia pulmonar o patología pleural.

Algunas manifestaciones de la enfermedad, afectan a otros órganos, constituyendo el conjunto de los denominados efectos sistémicos de la EPOC (GesEPOC, 2012). Como factores implicados en la aparición de estos efectos se sugieren: la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones en el estado nutricional, el desentrenamiento, la edad avanzada, la hipoxia, la hipercapnia, alteraciones electrolíticas y el uso de fármacos como esteroides (Gea J *et al*, 2006).

Dentro de los efectos sistémicos, los más importantes son la pérdida de peso, la disfunción muscular, la osteoporosis, la depresión y la inflamación sistémica (GesEPOC, 2012).

La pérdida de peso es más prevalente en pacientes con enfermedad grave e insuficiencia respiratoria crónica. El origen de este deterioro aún no está bien establecido, puede deberse a un gasto energético basal incrementado por un

aumento en el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios (Schools A *et al*, 1991), o debido a un aumento del trabajo respiratorio secundario a la obstrucción del flujo aéreo. Este deterioro tiene mucha relevancia clínica siendo un factor de pronóstico independiente para la supervivencia de estos enfermos (Schools A *et al*, 1998).

Al igual que la pérdida de peso, la disfunción muscular también es observada de forma fundamental en pacientes con enfermedad grave. Se produce a nivel de distintos grupos musculares, tanto a nivel diafragmático por el incremento de los volúmenes pulmonares y acortamiento muscular (Rochester DF *et al*, 1979), como a nivel de los músculos de las extremidades predominantemente las inferiores (Killian KJ *et al*, 1992).

La exploración física puede ser normal hasta bien avanzada la enfermedad. A la auscultación, los pacientes pueden presentar ruidos respiratorios tales como roncus o sibilancias que no son específicos de esta enfermedad, así como una disminución del murmullo vesicular. A la inspección, podemos objetivar una respiración con labios fruncidos, uso de la musculatura accesoria torácica, y un tórax en tonel consecuencia de la hiperinsuflación pulmonar (Peces-Barba Romero G y González Mangado N, 2010).

En casos muy avanzados puede aparecer *cor pulmonale* con ingurgitación yugular, fracaso del corazón derecho, hepatomegalia y edemas en miembros inferiores (MMII). La cianosis se asocia cuando hay una pO₂ menor a 45 mm Hg y es más frecuente en el fenotipo bronquítico crónico (Peces-Barba Romero G y González Mandado N, 2010).

Con todo esto para confirmar la sospecha clínica y llegar al diagnóstico hay que realizar una espirometría con prueba postbroncodilatadora y en fase estable (GesEPOC, 2012).

INTRODUCCIÓN

❖ Confirmación diagnóstica

✓ Espirometría

Es la prueba funcional respiratoria más difundida y de mayor utilidad, es sencilla y barata. La espirometría forzada con prueba postbroncodilatadora siempre ha de hacerse en primer lugar, cuando se trate de confirmar la sospecha diagnóstica de la EPOC. No sólo nos permite establecer el diagnóstico sino que además, nos ayuda a definir la gravedad de la enfermedad (Barberá JA *et al*, 2001).

Los parámetros con mayor relevancia en una espirometría son: la FVC, el FEV₁ y la relación FEV₁/FVC (%) que nos permitirá identificar los distintos patrones de alteración ventilatoria (García Río F y Pino García JM, 2010).

Se considera obstrucción al flujo aéreo si el cociente FEV₁/FVC (%) postbroncodilatación es inferior a 0,7, sin embargo en sujetos mayores de 60 años usaremos el límite inferior de la normalidad para así evitar el sobrediagnóstico (Hardie JA *et al*, 2002; García-Río F *et al*, 2004).

La curva típica flujo-volumen de un patrón obstructivo se caracteriza por su forma cóncava en la porción intermedia y con flujos muy bajos al final de la espiración (Figura 10).

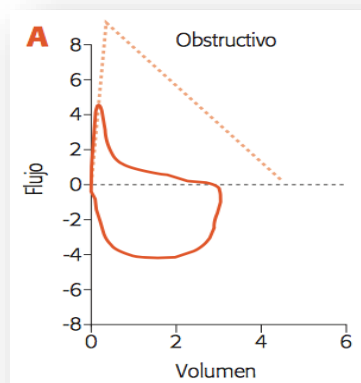


Figura 10: Ejemplo de curva flujo volumen de patrón obstructivo (tomado de Pérez rimaldi *et al*, 2015)

Al comienzo de la enfermedad, es frecuente que los pacientes solo presenten una alteración en el flujo mesoespiratorio (FEF 25-75%), mientras que a medida que la enfermedad avanza y como consecuencia del atrapamiento aéreo, se puede producir un descenso en la FVC, con lo que el cociente FEV_1/FVC puede infraestimar el grado de obstrucción.

El FEV_1 es el parámetro que mejor refleja el grado de obstrucción y además permite clasificar la EPOC en función de la gravedad. La Tabla 2 nos muestra la clasificación de la gravedad de la EPOC según el valor de FEV_1 (GesEPOC, 2012).

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la EPOC según el FEV_1 . (modificado de GesEPOC, 2012)

Grado	FEV_1 (% predicho)
Leve	>80%
Moderada	50-80%
Grave	30-50%
Muy grave	<30%

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Para el correcto seguimiento de estos pacientes y a fin de poder evaluar el ritmo de pérdida de función pulmonar, es imprescindible hacer una espirometría forzada con periodicidad anual (Fletcher C y Peto R, 1977; Barberá JA *et al*, 2001).

✓ Medición de volúmenes pulmonares estáticos

Además de cuantificar el grado de atrapamiento aéreo, que, en la clínica se relaciona con el grado de disnea (Peces-Barba Romero G y González Mandado N, 2010), la medición de los volúmenes pulmonares estáticos tiene importancia en el diagnóstico diferencial con otros procesos que puedan cursar con obstrucción crónica al flujo aéreo, y en los pacientes candidatos a cirugía pulmonar, son necesarios para completar el estudio preoperatorio.

La capacidad pulmonar total (TCL), máxima cantidad de aire que pueden llegar a contener los pulmones tras un esfuerzo inspiratorio máximo, depende del

INTRODUCCIÓN

equilibrio entre dos fuerzas opuestas que son, por un lado la fuerza de los músculos inspiratorios y por otro la fuerza de retracción elástica de los pulmones que va aumentando a medida que éstos se distienden; en el momento en que ambas fuerzas se equiparan se alcanza la capacidad pulmonar total.

El volumen residual (VR), menor cantidad de aire que los pulmones llegan a contener tras una espiración forzada, depende únicamente de una fuerza, la desarrollada por la actividad de los músculos espiratorios (Marín Trigo J M^a, 2016).

Tanto en el asma como en la EPOC, los volúmenes pulmonares estáticos (TCL y VR) tienden a estar aumentados debido a la obstrucción al flujo aéreo a nivel de la pequeña vía aérea.

En los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, de tipo obstructivo, es la presión negativa intrapleurales la que facilita la ventilación de unidades acinares parcialmente obstruidas. Pero en la EPOC, hay pérdida de la elástica y enfisema, por lo que durante la espiración, se necesita generar una presión positiva extraluminal alrededor de la pequeña vía aérea que contribuya a vaciar las unidades alveolares. Esto conlleva una obstrucción dinámica de las vías aéreas con el consiguiente atrapamiento aéreo durante la espiración que se traduce en aumento del VR y la FRC (Marín Trigo J M^a, 2016).

En la EPOC, el grado de hiperinsuflación, además de estar asociado al grado de obstrucción, tiene por si mismo, valor en cuanto a factor predictivo de mortalidad.

La determinación de los valores estáticos mediante pletismografía, ayuda a la mejor caracterización de los pacientes EPOC, es el caso de enfermos con FVC reducida y valores de TLC por debajo de la normalidad, situación que nos indica que además de un déficit obstructivo existe un déficit restrictivo, con lo que se hablaría de un déficit mixto, en el que ambos componentes obstructivo y restrictivo se verían reflejados en un descenso del FEV₁ mientras que el componente obstructivo se vería mejor reflejado por el cociente FEV₁/TLC en lugar del clásico FEV₁/FVC (Marín Trigo J M^a, 2016). Con la progresión de la enfermedad y a medida

que aumenta la destrucción de parénquima pulmonar, se reduce la capacidad de restricción elástica del pulmón, el contenido en aire de los espacios aéreos distales aumenta, esto significa un aumento de la capacidad residual funcional y se instaura una situación de hiperinsuflación dinámica (HD). Las zonas con enfisema precisan más tiempo espiratorio para “vaciar” de aire que otras zonas con menos enfisema, pero cuando el paciente aumenta su frecuencia respiratoria, la duración de la espiración se reduce con lo que queda aire “atrapado” en las zonas afectadas. El resultado es una alteración de toda la mecánica respiratoria en general con aumento de la HD que eleva más aún la FRC, aplanando los diafragmas (Casanova *C et al*, 2005; Marín Trigo JM^a, 2016).

✓ Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO})

Es el parámetro funcional que mejor se correlaciona con la gravedad del enfisema pulmonar, aunque puede ser normal en casos de enfisema leve. Su medición está indicada al menos una vez en el momento del diagnóstico en todos los pacientes y además en aquellos con enfermedad moderada o grave, cuando clínicamente se sospeche enfisema y en la valoración preoperatoria de candidatos a resección pulmonar (Barberá JA *et al*, 2001).

✓ Gasometría arterial

Fundamental en el estudio inicial de los pacientes con EPOC, especialmente si presentan un FEV₁ menor del 60% o una saturación de oxihemoglobina (SaO₂) menor de 95% a nivel del mar, además se recomienda en la EPOC grave o muy grave para valorar la presencia de insuficiencia respiratoria y en la indicación y seguimiento de la oxigenoterapia domiciliaria.

✓ Otras pruebas complementarias

En el estudio del paciente EPOC se deben llevar a cabo otra serie de pruebas que ayuden a valorarlo desde un punto de vista multidimensional.

INTRODUCCIÓN

- Pruebas de imagen
 - Radiografía de tórax

Es de obligada realización en la valoración inicial de todo paciente con EPOC. Se deben solicitar dos proyecciones: postero-anterior y lateral.

La radiografía puede ser normal o presentar signos de hiperinsuflación pulmonar tales como un aumento del espacio aéreo retroesternal y un descenso y horizontalización de los diafragmas. Así mismo, se puede apreciar atenuación vascular y radiotransparencia que indican la presencia de enfisema (Sanders C, 1991; Barberá JA *et al*, 2001).

En fases más avanzadas de la enfermedad, los signos propios de enfisema pueden estar más acentuados y aparecer signos indirectos de hipertensión pulmonar (Chetty KG *et al*, 1982; Barberá JA *et al*, 2001).

Además, de cómo parte del estudio inicial, debemos realizar una radiografía de tórax cuando nos encontremos ante un episodio de exacerbación para descartar otras entidades como neumonía o neumotórax y también si aparecen nuevos síntomas, debido a la alta incidencia de cáncer broncopulmonar en estos pacientes (Skillrid DM *et al*, 1986; Barberá JA *et al*, 2001).

- Tomografía computerizada (TC) de tórax

La TC de tórax permite evaluar los cambios patológicos en la estructura pulmonar asociados a la EPOC y separar los diversos fenotipos de la EPOC de acuerdo con la contribución de la enfermedad de la vía aérea o del enfisema (GesEPOC, 2012). La gravedad de la disnea se correlaciona con la medida cuantitativa del enfisema y del grosor de la vía aérea en la TC, y la tos y las sibilancias se correlacionan con el grosor de la vía aérea (Grydeland TB *et al*, 2010; GesEPOC, 2012). También las vías aéreas engrosadas se asocian a síntomas de bronquitis crónica y agudizaciones frecuentes (Mair G *et al*, 2010; GesEPOC, 2012), la extensión del enfisema medido cuantitativamente por TC se correlaciona con la pérdida de

función pulmonar (Yuan R *et al*; 2009) y con mayor mortalidad (Haruna A *et al*, 2010; GesEPOC, 2012).

La TC es útil en el diagnóstico de los pacientes con fenotipo agudizador, ya que puede demostrar la presencia de bronquiectasias, así como su gravedad y extensión (Martínez- García F *et al*, 2011; GesEPOC, 2012).

Se recomienda realizar la TC de tórax en pacientes con fenotipo enfisema si se plantea algún tipo de tratamiento quirúrgico y en pacientes con fenotipo agudizador, sea enfisematoso o bronquítico crónico (GesEPOC, 2012).

- Otras pruebas:
 - Análisis de sangre

No suelen presentarse alteraciones en el hemograma salvo que nos encontremos ante alguna complicación. En exacerbaciones infecciosas suele aparecer una leucocitosis con neutrofilia también puede encontrarse una leve leucocitosis secundaria al tabaquismo activo o al tratamiento con corticosteroides. Una eosinofilia puede hacer pensar en la posibilidad de estar frente a un fenotipo mixto EPOC-asma, lo mismo que cuando se encuentra una elevación de la IgE. Cuando hay insuficiencia respiratoria aparece poliglobulia. Aproximadamente, un 12,6% de los hombres y un 18,5% de las mujeres con EPOC pueden tener anemia, predominantemente normocítica-normocrómica este hallazgo se ha relacionado con la presencia de inflamación sistémica y comporta peor pronóstico (John M *et al*, 2005; GesEPOC, 2012).

Se debe solicitar al menos en una ocasión la concentración plasmática de α -1-antitripsina (*Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting*, 1997; Vidal R *et al*, 2006; GesEPOC, 2012).

INTRODUCCIÓN

- Electrocardiograma

Proporciona información sobre patología cardíaca asociada como isquemia, arritmias o hipertrofia. Debido a la modificación que establece la hiperinsuflación, el electrocardiograma es poco sensible para valorar la hipertrofia de ventrículo derecho. Los signos clásicos de *cor pulmonale* crónico (desviación a la derecha del eje del QRS, amplitud de la onda P $>0,20$ mV y patrón $S_1S_2S_3$) son poco sensibles, pero no son específicos y son predictores de mortalidad (Oswald- Mammosser M *et al*, 1995).

- Ecocardiograma

Ante la sospecha de hipertensión pulmonar y para el estudio de comorbilidades cardíacas asociadas se debe realizar un ecocardiograma.

- Pulsioximetría

Es la medida no invasiva de la SaO_2 de la hemoglobina de la sangre arterial y aunque no sustituye a la gasometría arterial, es útil en la valoración de la sospecha de hipoxemia, ya sea en los pacientes muy graves o en el tratamiento de las exacerbaciones (GesEPOC, 2012).

- Prueba de marcha de 6 minutos

Es una prueba de referencia de la capacidad de tolerancia a esfuerzos submáximos; ha demostrado ser un buen predictor de supervivencia y de la tasa de reingresos hospitalarios por exacerbación (Vilaró J, 2004). La prueba de la marcha se incluye en el índice BODE (*Body mass index, obstruction, dyspnea, exercise*) (Celli BR *et al*, 2004).

1.7.2. Caracterización fenotípica según las guías clínicas actuales (Clasificación de la EPOC)

En los últimos años, y siendo conscientes de que la EPOC es una enfermedad muy heterogénea, surgen distintas clasificaciones en las que ya, no sólo se tiene en cuenta el FEV₁ para establecer la gravedad.

A nivel internacional la Guía de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Guía GOLD) en su actualización de 2014 (Guía GOLD, 2014), ya considera que la evaluación de la EPOC ha de basarse también en los síntomas del paciente, el riesgo de exacerbaciones, la magnitud de la alteración espirométrica y la identificación de las comorbilidades (Guía GOLD, 2014).

❖ Evaluación de los síntomas

la Guía GOLD recomienda la utilización de diversos cuestionarios validados tales como el *COPD Assessment Test* (CAT) (Jones PW *et al*, 2009) o el Cuestionario clínico para la EPOC (CCQ) así como la escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica (mMRC) para la evaluación de la disnea (Guía GOLD, 2014).

❖ Evaluación espirométrica

Según la clasificación de la Guía GOLD se establecen distintos grados de gravedad de la intensidad de la limitación al flujo aéreo que pueden verse en Tabla 3 (Guía GOLD, 2014).

Tabla 3. Clasificación de la Gravedad de la limitación al flujo aéreo por espirometría (modificado de Guía GOLD, 2017)

Pacientes con FEV ₁ /FVC < 0,7		
GOLD 1	Leve	FEV ₁ ≥ 80% del valor teórico.
GOLD 2	Moderado	50% ≤ FEV ₁ < 80% del valor teórico.
GOLD 3	Grave	30% ≤ FEV ₁ < 50% del valor teórico.
GOLD 4	Muy grave	FEV ₁ < 30% del valor teórico.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada

INTRODUCCIÓN

❖ Evaluación del riesgo de exacerbacione

El mejor factor pronóstico de exacerbaciones frecuentes (dos o más por año) es un historial de episodios previos. Además, el riesgo de exacerbación se incrementa con el aumento de la obstrucción al flujo aéreo. La necesidad de hospitalización por una exacerbación se asocia a un peor pronóstico con un aumento del riesgo de muerte (Guía GOLD, 2014).

❖ Evaluación de las comorbilidades

Los pacientes con EPOC, pueden estar afectados, además, por otras enfermedades que modifiquen su evolución ya que suelen aumentar los episodios de hospitalización e influir en la mortalidad.

Entre estas comorbilidades, frecuentemente están las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la osteoporosis, la disfunción músculo-esquelética, la ansiedad y depresión y el cáncer de pulmón (Guía GOLD, 2014); todas ellas han de tenerse en cuenta a la hora de la evaluación sistemática de un paciente con EPOC y con esa finalidad se han propuesto varios índices de valoración entre los que se encuentran el índice de Charlson y el índice de Cote.

✓ Índice de Charlson

Descrito en el año 1987, para valorar la esperanza de vida dependiendo de la edad del sujeto en el momento de su aplicación y de las comorbilidades que presente. En un principio se diseñó para evaluar la esperanza de vida a un año y posteriormente fue adaptado para predecir la supervivencia a los 10 años.

Consta de 19 ítems ponderados a los que se asigna un valor entre 1 y 6, con una puntuación total resultante que puede variar entre 0 y 37. Está demostrado que la presencia de estos ítems influye de forma concreta en la esperanza de vida (Charlson M *et al*, 1987).

✓ Índice de COTE

Es un índice que establece la influencia pronóstica de mortalidad ante la presencia de determinadas comorbilidades en los pacientes con EPOC.

Para los primeros estudios observacionales se partió de la cohorte utilizada en el índice de BODE. Se estudió la influencia de 79 enfermedades, de las que la HTA, la hiperlipemia y la apnea obstructiva del sueño siendo las más prevalentes, no presentaban riesgo significativo de mortalidad.

Solo en 12 de las entidades comórbidas se encontró que estaban independientemente asociadas al aumento de la mortalidad en los pacientes con EPOC: cáncer de pulmón, cáncer de esófago de páncreas o de mama en la mujer, otros cánceres, ansiedad en la mujer, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrilación auricular/flutter, neuropatía diabética, coronariopatía, insuficiencia cardíaca, úlcera gástrica o duodenal. Teniendo en cuenta estas comorbilidades, se elaboró un índice compuesto por 10 ítems que se llamó índice de COTE (*Comorbidity-Test*) y tiene un valor predictivo de mortalidad independiente del índice de BODE.

Una puntuación de ≥ 4 en el índice de COTE aumenta más del doble el riesgo de muerte previsto en cada cuartil del BODE.

El índice de COTE es, además más sencillo de calcular que el índice de Charlson y predice mejor la mortalidad (Divo M *et al*, 2012).

La Guía GOLD propone una evaluación combinada clasificando a los pacientes en cuatro grupos, cada uno de ellos, nombrado por una letra (Tabla 4). Pacientes tipo A con bajo riesgo y pocos síntomas, B con bajo riesgo y más síntomas, C de alto riesgo con pocos síntomas y D con alto riesgo y más síntomas (Guía GOLD, 2014).

INTRODUCCIÓN

Tabla 4. Clasificación GOLD (tomada de Guía GOLD, 2014)

Riesgo (Clasificación GOLD Obstrucción flujo aéreo)	Síntomas		Riesgo (Historia Exacerbación)
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	
4	(C)	(D)	≥ 2
3			1 Hosp
2	(A)	(B)	1
1			0

mMRC: escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica

CAT: *COPD Assessment Test*

Este año ha aparecido la actualización de la Guía GOLD 2017 (Guía Gold, 2017), en ella como aspectos más relevantes respecto a las guías anteriores podemos destacar:

- Importancia del desarrollo pulmonar durante la gestación y crecimiento como factor de riesgo para padecer la enfermedad.
- Modificación de la clasificación ABCD, teniendo en algún caso en cuenta la sintomatología y las exacerbaciones sin necesidad de la función pulmonar que sí considera por otra parte imprescindible a la hora del diagnóstico.
- A nivel terapéutico, se reevalúa el aspecto farmacológico escalonado y no farmacológico, incluyendo autocuidados, rehabilitación pulmonar, tratamiento del enfisema, oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva orientándolo siempre hacia un manejo personalizado e individualizado. Así mismo se incluye el tratamiento de las comorbilidades.
- Importancia en el manejo de la exacerbación con planes de seguimiento tras el alta hospitalaria.

A nivel nacional, en 2012 un grupo de expertos elaboraron una Guía clínica denominada GesEPOC (GesEPOC, 2012), donde se acuña el termino de fenotipo clínico de la EPOC, definiéndolo como “*aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)*” (Han MK et al, 2010). Según esto, la Guía GesEPOC de 2012, propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado (Tabla 5) (GesEPOC, 2012):

- Fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica (A).
- Mixto EPOC-asma (B).
- Agudizador con enfisema (C).
- Agudizador con bronquitis crónica (D).

Tabla 5. Clasificación GesEPOC 2012 (Tomado de Guía GesEPOC, 2012)

	Fenotipo mixto EPOC-asma	
Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/ año) ¹	(C)	(D)
Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/ año) ¹	(A)	(B)
	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica

Posteriormente, en la actualización de 2014 de la Guía GesEPOC, y para evitar confusiones con la nomenclatura utilizada en la Guía GOLD, se suprime la letra en la denominación de los distintos fenotipos clínicos y el fenotipo no agudizador con enfisema y/o bronquitis crónica pasa a llamarse fenotipo no agudizador. Por lo tanto los fenotipos pasan a ser (Tabla 6) (Guía GesEPOC, 2014):

INTRODUCCIÓN

- Fenotipo no agudizador
- Fenotipo mixto EPOC-Asma
- Fenotipo agudizador con enfisema
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Tabla 6. Clasificación GesEPOC 2014 (Tomado de Guía GesEPOC, 2014)

Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/año)	Fenotipo agudizador con enfisema	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	Fenotipo mixto EPOC-asma
	Fenotipo no agudizador		
Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/año)	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

Características de los fenotipos:

- Fenotipo no agudizador

Es aquel que presenta máximo una agudización anual. Estos pacientes tienen menor pérdida de función pulmonar, menor riesgo de deterioro de su calidad de vida y menos mortalidad que el agudizador (Guía GesEPOC, 2012).

- Fenotipo Mixto EPOC-Asma

Se define por la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas de una reversibilidad aumentada de la obstrucción (Gibson PG y Simpson JL, 2009; Guía GesEPOC, 2012). Dentro de este grupo se encuentran pacientes asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción

no completamente reversible al flujo aéreo (Boulet LP *et al*, 2006; Contoli M *et al*, 2010; Guía GesEPOC, 2012) y fumadores sin antecedentes conocidos de asma cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene predominio eosinofílico con un aumento de la reversibilidad al flujo aéreo (Guía GesEPOC, 2012).

Estos pacientes tienen mayor riesgo de agudizaciones (Hardin M *et al*, 2011; Guía GesEPOC, 2012) y suelen ser de perfil eosinofílico (Guía GesEPOC, 2012).

La prevalencia de este fenotipo es desconocida. Soriano *et al* (Soriano JB *et al*, 2003) estimaron que aproximadamente un 23% de pacientes con EPOC entre los 50 y 59 años podrían tener fenotipo mixto y esta cifra aumentaba con la edad hasta el 52% de los casos de EPOC entre los 70 y 79 años (Guía GesEPOC, 2012; Soriano JB *et al*, 2003).

Para su diagnóstico, un grupo de expertos estableció una serie de criterios mayores y menores (Tabla 7), de los que se deben cumplir 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores, aunque se requieren estudios prospectivos para que sean bien validados (Guía GesEPOC, 2012).

Tabla 7. Criterios mayores y menores fenotipo mixto (modificada de Soler-Cataluña JJ *et al*, 2012)

Criterios mayores:

Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV₁ >15% y > 400 ml)

Eosinofilia en esputo

Antecedentes personales de asma

Criterios menores:

Cifras elevadas de IgE total

Antecedentes personales de atopia

Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del FEV₁ >12% y > 200 ml)

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

INTRODUCCIÓN

- Fenotipo agudizador con enfisema

En este grupo se incluye a pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema, son pacientes caracterizados por presentar como síntomas predominantes la disnea y la intolerancia al ejercicio, tener hábito enfisematoso, escasa o ninguna expectoración y un IMC disminuido (GesEPOC, 2012). Suelen ser menos propensos a la agudización que el fenotipo bronquitis crónica, aunque, en fases avanzadas de la enfermedad, también pueden sufrir agudizaciones frecuentes (GesEPOC, 2012; Decramer M *et al*, 2013).

Es importante establecer la diferencia entre fenotipo enfisema y el enfisema, el cual, puede estar presente en cualquiera de los fenotipos.

A nivel funcional estos pacientes presentan hiperinsuflación y disminución de la difusión y en el TCAR muestran enfisema, todo estos datos ayudan a establecer una clasificación de certeza en este fenotipo (GesEPOC, 2012).

- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Son pacientes que presentan tos y expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos (*American Thoracic Society*, 1962), es decir, bronquitis crónica como síntoma predominante. Sufren mayor número de agudizaciones, y en un número significativo, muestran bronquiectasias en la Tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) (Patel IS *et al*, 2004; Martínez-García F *et al*, 2011).

1.7.3. Valoración multidimensional (Clasificación de gravedad e índices multicomponente)

En la Guía GesEPOC (Guía GesEPOC, 2014), al igual que en el resto de guías internacionales, se insiste en la necesidad de valorar a los pacientes desde un punto de vista global. La guía española recomienda la utilización del índice BODE.

El índice BODE es útil para estimar la probabilidad de supervivencia (Tabla 8A).

En un estudio llevado a cabo por Cote y Celli (Cote CG y Celli BR, 2005) se observó que en los casos que mejoraba el BODE, la supervivencia era mayor.

Alternativamente si no disponemos de test de la marcha y en fases iniciales de la enfermedad, puede usarse el índice BODEx (*Body mass index, obstruction, dyspnea, exacerbations*), que sustituye el test de la marcha por las exacerbaciones (Guía GesEPOC, 2014) (Tabla 8B).

En el estudio COCOMICS (*The Collaborative COHORTS to assess multicomponent indices of COPD in Spain*) (Marín JM *et al*, 2013) se comparó la fiabilidad pronóstica de diversos índices multidimensionales existentes, tanto a corto como a medio y largo plazo, y se concluyó que, tras ajustar los datos por edad, los índices que ofrecían mayor fiabilidad eran el BODE y el BODEx.

Por otra parte, cabe destacar que en el trabajo de Agustí *et al* donde se analizaban los datos del estudio ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) (Agustí A *et al*, 2013) se encontró mayor mortalidad en los pacientes incluidos en los tipos B y C de la clasificación de la GOLD, probablemente esto sea debido a un mayor número de comorbilidades.

Tabla 8A. Variables y puntuación de la escala de BODE

Variable/Puntuación	0	1	2	3
IMC (Kg/m²)	>21	<21		
%FEV1	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
6MWT (m)	>350	250-359	150-249	≤ 149

IMC: Índice de masa corporal, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo,

MRC: Medical Research Council, 6MWT: Prueba de la caminata de seis minutos, m: Metros

INTRODUCCIÓN

Tabla 8B. Variables y puntuación de la escala de BODEx

Variable/Puntuación	0	1	2	3
IMC	>21	<21		
%FEV1	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
Exacerbaciones	0	1-2	≥3	

IMC: Índice de masa corporal, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer
Segundo, MRC: Medical Research Council

1.8. Tratamiento del EPOC

1.8.1. En fase estable

❖ Medidas Generales

✓ Abandono del hábito tabáquico

Cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad, el primer paso en el tratamiento es el abandono del hábito tabáquico, siendo esta la única medida que prolonga la supervivencia junto con la oxigenoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria. Además el abandono del hábito tabáquico es la única medida capaz de modificar el deterioro de la función pulmonar (Calle Rubio M y Rodríguez Hermosa JL, 2010).

✓ Nutrición

En los pacientes con enfermedades respiratorias es fundamental mantener un estado nutricional adecuado, ya que la malnutrición conduce a un aumento de la morbilidad y mortalidad repercutiendo además de sobre el aparato respiratorio sobre la musculatura respiratoria, el parénquima pulmonar y el sistema inmune (Alcolea Batres S *et al*, 2007; Díaz M *et al*, 2008; Guía GesEPOC, 2012).

La pérdida de peso y la disminución de la masa muscular contribuyen de manera significativa a la morbilidad y a la limitación física de los pacientes con EPOC (Calle Rubio M y Rodríguez Hermosa JL, 2010).

✓ Actividad física

Es el mejor predictor de supervivencia en la EPOC (Watz H *et al*, 2009). La reducción de la actividad física es una consecuencia de la enfermedad, pero, a su vez, la inactividad, en sí misma, contribuye a la pérdida de función pulmonar (Guía GesEPOC, 2012).

El ejercicio físico reduce el estrés oxidativo, tiene efecto antiinflamatorio y reduce la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias (Guía GesEPOC, 2012).

✓ Rehabilitación respiratoria

La rehabilitación respiratoria ha demostrado que mejora la calidad de vida relacionada con la salud al disminuir la sensación de disnea y aumentar la capacidad para realizar ejercicio físico en los pacientes con EPOC.

Está indicada en todos los pacientes sintomáticos y no tiene ninguna contraindicación formal aunque si algunas limitaciones. Los individuos con hipoxemia en reposo o durante el ejercicio no deben excluirse de los programas de rehabilitación respiratoria y debe administrárseles oxígeno suplementario durante el ejercicio si fuese necesario.

La adición de rehabilitación al tratamiento farmacológico en la EPOC estable, mejora la tolerancia al ejercicio por encima de la que se consigue añadiendo otro broncodilatador, pero no ha demostrado que sea capaz de mejorar la supervivencia de los pacientes ni de modificar la progresión de la enfermedad (Calle Rubio M y Rodríguez Hermosa JL, 2010).

✓ Vacunación

La vacunación es la estrategia que persigue reducir la morbilidad y los costes sanitarios derivados de las exacerbaciones relacionadas con infecciones (Guía GesEPOC, 2012).

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con EPOC, se recomienda la vacunación antigripal anual, si bien es cierto que el grado de evidencia es bajo, la recomendación a favor es fuerte (Guía GesEPOC, 2012).

Respecto a la vacunación antineumocócica, parece que la nueva vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos proporciona una respuesta inmunológica mayor, incluso en pacientes de más de 70 años previamente vacunados con la vacuna polisacáridica de 23 serotipos (Guía GesEPOC, 2014; Jackson LA *et al*, 2013).

Además el grupo de trabajo del área de tabaquismo de la SEPAR recomienda la vacunación antineumocócica usando una sola dosis de la vacuna conjugada en todos los fumadores independientemente de la edad o consumo tabáquico, que padecen enfermedades respiratorias como la EPOC (Guía GesEPOC, 2014; Jiménez Ruíz CA *et al*, 2012).

❖ Medidas farmacológicas

Desde la aparición, en 2012, de la Guía GesEPOC y su posterior actualización en 2014, así como la actualización de la Guía GOLD, se establece que el tratamiento ha de ser muy dirigido e individualizado a cada tipo de paciente.

Se presenta, a continuación en las Tablas 9 y 10, el resumen de las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de pacientes con EPOC según las guías previamente mencionadas.

Tabla 9. Indicaciones de tratamiento según GesEPOC 2014 (Guía GesEPOC, 2014)

Grupo de paciente	Primera opción	Alternativa	Otras posibilidades
A	Anticolinérgico AC o B2 agonista AC	LAMA o LABA O B2 agonista AC Y Anticolinérgico AC	Teofilina
	LAMA o LABA	LAMA y LABA	B2 agonista AC y/o Anticolinérgico AC Teofilina
C	CSI+LABA o LAMA	LAMA y LABA o LABA e IPDE4 o LABA e IPDE4	B2 agonista AC y/o Anticolinérgico AC Teofilina
	CSI+LABA y/o LAMA	CSI+LABA y LAMA o CSI+LABA e IPDE4 o LABA y LABA o LABA e IPDE4	Carbocisteína B2 agonista AC y/o Anticolinérgico AC Teofilina

AC: Acción corta; LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada, LABA: B2 agonista de acción prolongada; CSI: Corticoesteroides inhalados; IPDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

INTRODUCCIÓN

Tabla 10. Indicaciones de tratamiento según GOLD (tomada de GOLD, 2014)

Fenotipo	Estadio de gravedad:			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA	LAMA o LABA		
	SABA o SAMA*	LAMA+ LABA	LAMA+ LABA	LAMA+ LABA+ teofilina
Mixto EPOC-Asma	LABA + CI	LAMA + CI	LAMA + LABA+ CI	LAMA + LABA+ CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema		LAMA + CI		
	LAMA o LABA	LAMA+ LABA	LAMA + LABA+ CI	LAMA + LABA+ CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC		LAMA o LABA		
		LABA+ CI		LAMA + LABA+ (CI o IPEA4)
		LAMA+ LABA	LAMA + LABA+ (CI o IPEA4)	LAMA + LABA + CI + IPEA4 (valorar añadir carbocisteína)
	LAMA o LABA		(LAMA o LABA) + CI + IPEA4 (valorar añadir carbocisteína)	Valorar añadir teofilina
		LAMA o LABA		
		(LAMA o LABA) + IPE4		Valorar añadir teofilina

AC: Acción corta; LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada, LABA: B2 agonista de acción prolongada; CSI: Corticoesteroides inhalados; IPDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

1.8.2. En fase agudizada

La agudización en el paciente EPOC siempre va acompañada de un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y supone grandes costes económicos además de afectar a la progresión de la enfermedad aumentando el riesgo de muerte (Guía GesEPOC, 2014).

Según el estudio AUDIEPOC (*Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD*) (Pozo Rodríguez F et al, 2012), la mortalidad global a los 90 días de una hospitalización por EPOC fue 11,6% aunque con variaciones del 0 al 50%; la tasa de reingreso fue del 37%, también con variaciones del 0 a 62%.

Distinguiremos dos vertientes dentro del tratamiento de la agudización, la vertiente farmacológica y la no farmacológica.

❖ Tratamiento farmacológico

✓ Antibioterapia

El beneficio de los antibióticos en el tratamiento de las agudizaciones siempre ha resultado controvertido, Soler *et al* (2012), recomiendan el uso de antibióticos en pacientes agudizados guiándose por la purulencia del esputo, no sólo en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, sino también en los que ingresan en planta de hospitalización.

La Guía GesEPOC recomienda el uso de antibióticos en pacientes ambulatorios cuando presenten cambio en la coloración del esputo (GesEPOC, 2014).

✓ Costicoesteroides sistémicos

La Guía GesEPOC recomienda el uso de costicoesteroide sistémico en todas las agudizaciones que sean, como mínimo moderadas y se pautarán inicialmente en ciclos cortos de 7 a 10 días (GesEPOC, 2014).

❖ Tratamiento no farmacológico

Se basa principalmente en la rehabilitación respiratoria, que es segura y factible incluso iniciarla durante el ingreso por agudización (GesEPOC, 2014).

1.9. Capacidad de esfuerzo, actividad física y estado nutricional en pacientes EPOC.

En los pacientes con EPOC, tanto la capacidad de esfuerzo como la actividad física se ven afectadas por diversos factores como son la ventilación, el intercambio

INTRODUCCIÓN

gaseoso, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y los síntomas propios de estos pacientes como son principalmente la disnea.

Un estudio en pacientes con diagnóstico de EPOC moderado-grave observó que la capacidad de ejercicio, medida mediante consumo máximo de oxígeno, se asociaba, de forma significativa a la mortalidad independientemente de la función pulmonar y era capaz de predecir la mortalidad de la cohorte estudiada.

Por otra parte, el test de la marcha de los 6 minutos ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad, observándose en estudios como el realizado por Pinto -Plata VM *et al* (2004), que los enfermos que recorren menos de 100 metros en seis minutos, tienen una mortalidad mayor de 80% al año.

Otros aspectos muy relevantes en los pacientes EPOC, son el peso y la composición corporal y el estado nutricional. Se ha descrito que entre un 20 y un 30% de pacientes con EPOC avanzado tienen un bajo peso corporal definido por un IMC menor de 20 Kg/m² (Gray DK *et al*, 1996). Este hecho, con independencia de la función pulmonar, también se ha mostrado como predictor de mortalidad (Gray DK *et al*, 1996).

Analizando la composición corporal se ve como hasta un 62% de los pacientes que tienen un peso corporal normal y hasta un 20,7% de los que tienen sobrepeso presentan una depleción muscular (Soler J *et al*, 2004). A su vez, esta pérdida de masa muscular se asocia a una disminución de la fuerza muscular esquelética, peor tolerancia al ejercicio, con aumento de la disnea y peor pronóstico.

La desnutrición provoca efectos deletéreos sobre el aparato respiratorio, como cambios en los músculos respiratorios que afectan a la contractilidad, la fuerza y la resistencia lo que produce un aumento de la fatigabilidad (Alcolea Batresa S *et al*, 2007) así el ejercicio es peor tolerado. La desnutrición genera cambios musculares sobre todo a nivel diafragmático y parenquimatoso que dan lugar a un aspecto enfisematoso (Alcolea Batresa S *et al*, 2007).

Schols *et al* (1998) demostraron, evaluando la composición corporal por bioimpedancia, que aquellos pacientes que tenían menor masa libre de grasa tenía mayor mortalidad, demostrando que el índice de masa libre de grasa es un predictor independiente de mortalidad en la EPOC.

Por tanto y teniendo en cuenta que un estado nutricional óptimo en el paciente EPOC es esencial, y siendo conscientes que es aún poco valorado en la práctica clínica habitual, deberían incluirse, dependiendo de la disponibilidad de recursos, dentro de la valoración nutricional obligatoria el peso, la estatura y el IMC y de forma recomendable, ya sea mediante la medición del grosor del pliegue o mediante impedancia bioeléctrica la estimación de la masa magra y muscular.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La EPOC es una de las patologías más frecuentes en los pacientes de los Servicios de Neumología y que presenta distintas comorbilidades y complicaciones. Los distintos fenotipos de pacientes con EPOC, según GesEPOC (GesEPOC, 2012) difieren en el estado nutricional (IMC y masa muscular), capacidad de ejercicio y actividad física diaria; siendo los grupos de exacerbadores los que muestran niveles más alterados.

La masa muscular que presentan los pacientes con EPOC se relaciona con la capacidad de ejercicio, fuerza muscular de miembros superiores y actividad física diaria.

La capacidad de esfuerzo, actividad física y nutrición se relaciona con calidad de vida y los parámetros de función pulmonar.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

Analizar en un grupo de pacientes EPOC la actividad física diaria realizada, medida por número de pasos y su asociación con el número de metros recorridos en el test de la marcha de los 6 minutos.

2.2.2. Objetivos secundarios

- ❖ Conocer y establecer las características de los pacientes EPOC que se siguen en las dos consultas monográficas de nuestro hospital así como su distribución según los diferentes fenotipos de la enfermedad definidos en la GESEPOC.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

- ❖ Comparar el nivel de actividad física diaria que realizan durante una semana mediante el cálculo de pasos por día y analizar la fuerza muscular en miembros superiores entre los distintos fenotipos clínicos.
- ❖ Analizar capacidad de ejercicio físico y el estado nutricional, la relación entre ambos parámetros y la interrelación de los mismos con la enfermedad y el pronóstico de supervivencia.
- ❖ Relacionar los resultados obtenidos en la capacidad de esfuerzo, actividad física y nutrición, valorada esta última mediante el cuestionario MNA, con los marcadores inflamatorios en sangre periférica (PCR y fibrinógeno), gasometría, volúmenes respiratorios, capacidad de difusión y con la fuerza muscular en miembros superiores.
- ❖ Relacionar los resultados obtenidos de la capacidad de esfuerzo, actividad física y estado nutricional con la calidad de vida, tanto desde la percepción del paciente, mediante cumplimentación de un cuestionario como mediante el recuento del número de ingresos hospitalarios y visitas al servicio de urgencias por exacerbaciones de la enfermedad en el año previo a su inclusión en el estudio.

3. METODOLOGÍA

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. Sujetos del estudio

Se analizaron, como punto de partida y mediante un estudio retrospectivo, los datos generales de los 330 pacientes diagnosticados de EPOC que acudieron a las 2 Consultas Monográficas de EPOC de Hospital Universitario de La Princesa (Madrid) en relación a supervivencia y comorbilidades, clasificándolos en función del fenotipo GesEPOC y recogiendo los pacientes fallecidos y la causa de exitus en los últimos seis años (2011- 2016). Se analizó la supervivencia por fenotipos mediante una curva Kaplan Meier y las comorbilidades observadas en los distintos fenotipos. Las variables incluidas y relacionadas a supervivencia fueron: demográficas, función pulmonar, índice BODE y BODEx, causas de fallecimiento y supervivencia en los últimos seis años; y las variables relacionadas a comorbilidades: sexo, edad, IMC, índice Charlson, puntuación COTE, dislipemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS), cáncer de pulmón, trastornos del estado de ánimo y alteración de la densidad mineral ósea.

Para el estudio del estado nutricional de pacientes con EPOC, se seleccionaron 100 pacientes de forma aleatoria: pacientes que de forma consecutiva acudían con diagnóstico de EPOC en seguimiento en las Consultas Monográficas y, que participaron de forma libre y voluntaria.

3.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

❖ Criterios de inclusión

- ✓ Sujetos de ambos sexos, de 45 a 85 años .
- ✓ Diagnóstico de EPOC según los criterios GesEPOC (Grupo de Trabajo de GesEPOC, 2012; Miratvilles M et al, 2014), establecido al menos 3 meses antes, con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% predicho.
- ✓ Fumador activo o exfumador con un consumo acumulado superior a 10

METODOLOGÍA

paquetes/ año (OMS, 2003).

- ✓ Estabilidad clínica, sin modificación del tratamiento ni exacerbaciones, en las últimas 4 semanas (Soler Cataluña JJ *et al*, 2001).

❖ Criterios de exclusión

- ✓ Diagnóstico previo de asma bronquial, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedad de la caja torácica o neuromuscular.
- ✓ Diagnóstico previo de enfermedad neoplásica activa o expectativa de vida inferior a un año.
- ✓ Limitación osteoarticular, neuromuscular o cognitiva que le impida la deambulación.
- ✓ Paciente institucionalizado en residencia, hospital de cuidados mínimos o centro de cuidados paliativos.
- ✓ Consumo diario de alcohol superior a 60 gr/día.
- ✓ Participar activamente en otro programa/ensayo/estudio que suponga un conflicto de intereses con este estudio o en los 6 meses previos a su inclusión.
- ✓ Participación en un programa de rehabilitación respiratoria en los tres meses previos.

❖ Criterios de salida del estudio

- ✓ Retirada del consentimiento informado.
- ✓ Cambio de residencia que impida su seguimiento.

Tanto el estudio, la hoja de información al paciente y la hoja de consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital de La Princesa (Anexos 1, 2 y 3).

3.2. DISEÑO

Se trata de un estudio transversal con reclutamiento consecutivo de 1 año de duración.

3.2.1. Protocolo e intervención

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva coincidiendo con la visita de seguimiento habitual en las consultas monográficas de EPOC valorando el cumplimiento de los criterios de inclusión. Firmando la hoja de consentimiento informado aprobada por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa (Anexo 3) que cumple las recomendaciones éticas internacionales de la declaración de Helsinki (*World Medical Association*, 2000).

Posteriormente se les administraron los cuestionarios, se les realizó el test de la marcha, las pruebas funcionales respiratorias, la impedanciometría y la medición de fuerza mediante *handgrip*, así como realización de extracciones de muestras sanguíneas y finalmente se les entregó un podómetro modelo *Onwalk 500* (Geonaute, Decathlon) para que cuantificasen su actividad física en número de pasos durante 7 días consecutivos.

3.3. PROCEDIMIENTOS

3.3.1. Variables clínicas

- ❖ Sexo.
- ❖ Edad en el momento de realización del estudio.
- ❖ Peso corporal en Kg,
- ❖ Mediante una báscula apoyada en el suelo. Los pacientes se pesaron vestidos siempre con ropa ligera, descalzos y tras micción.
- ❖ Talla en metros.
- ❖ Se cuantificó según una escala habitual.
- ❖ IMC.

METODOLOGÍA

Calculado como el peso del individuo en Kg partido de la altura en metros al cuadrado, expresado en Kg/m². Se realizó la medición del peso y la altura en la consulta (índice de Quetelet) (Quetelet A, 1875).

❖ Evaluación clínica.

- ✓ Historia de tabaquismo y el consumo de tabaco (cigarrillos/día y paquetes x año) y de alcohol (gr/día).
- ✓ La fecha de diagnóstico de la EPOC
- ✓ Tratamiento habitual realizado.
- ✓ Número de visitas a urgencias y hospitalizaciones en el año previo.
- ✓ Número exacerbaciones moderadas y graves, considerando la moderadas como aquellas que requirieron la prescripción de un antibiótico o corticosteroides sistémicos y las graves las que precisaron ingreso hospitalario o permanencia en urgencias durante más de 24 horas.

3.3.2. Escalas e índices

❖ Grado de disnea según la escala modificada MRC (mMRC)

Esta escala, inicialmente propuesta por la sociedad británica a comienzos de la década de los sesenta (Fletcher CM *et al*, 1959, 1960), contemplaba 5 rangos, desde el 1 al 5, donde la puntuación más alta expresa una mayor limitación funcional. Con la misma interpretación pero variando la graduación de 0 hasta 4 se emplea con mayor frecuencia en la actualidad la escala modificada. Es de fácil administración a los pacientes, lo que sin duda ha permitido su introducción en el manejo de una enfermedad de elevada prevalencia como la EPOC. No obstante, su simplicidad, derivada de su unidimensionalidad, y corta graduación comportan cierta rigidez temporal, de modo que resulta difícil obtener cambios tras una intervención terapéutica. Aunque está descrita para expresar la actividad diaria, muestra muy buena correlación con la prueba de la marcha de 6 minutos, una

correlación de 0,73, claramente superior al resto de los parámetros fisiológicos pulmonares (Casanova C *et al*, 2005).

Tabla 11. Escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC)
(Fletcher CM *et al*, 1959, 1960)

0: disnea sólo ante actividad física muy intensa
1: disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada
2: incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
3: disnea que obliga a parar antes de los 100 metros, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano
4: disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio

❖ Índice de BODE

Se trata de un índice multidimensional validado capaz de predecir el riesgo de muerte tanto por causa respiratoria como por otras causas en los pacientes EPOC, además predice mejor la mortalidad que el FEV₁ por si solo (Celli BR *et al*, 2004).

Además de su capacidad para predecir mortalidad, en los últimos años se han realizado múltiples estudios a partir de los cuales se le han atribuido otras capacidades tales como predecir hospitalizaciones, modificarse con tratamientos tales como la rehabilitación respiratoria o la cirugía de reducción de volumen (Marín JM *et al*, 2011) y ser complementario al índice COTE (*CO-morbidity Test*) basado en 10 enfermedades (De Torres JP *et al*, 2014) en la predicción de mortalidad, así como relacionarse bien con cuestionarios de calidad de vida como el cuestionario de Saint George (Nonato NL *et al*, 2015) o el CAT (Jones PW *et al*, 2009).

Está constituido por 4 variables: Índice de masa corporal, FEV₁%, grado de disnea según la escala MRC y metros recorridos en el test de la marcha de los 6 minutos. A continuación, en la Tabla 12 se muestra la puntuaciones otorgadas a cada variable así como su valoración.

METODOLOGÍA

Tabla 12. Variables y puntuación de la escala de BODE

Variable/Puntuación	0	1	2	3
IMC (kg/m²)	>21	<21		
FEV₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
6MWT (m)	>350	250-359	150-249	≤ 149

IMC: Índice de masa corporal, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

MRC: Medical Research Council, 6MWT: Prueba de la caminata de seis minutos

Kg: Kilogramo, m²: metro cuadrado

Tabla 13. Gravedad EPOC según puntuación de BODE

Escala	Gravedad GESEPOC	
0-2 puntos	I	Leve
3-4 puntos	II	Moderada
5-6 puntos	III	Grave
7-10 puntos	IV	Muy grave
>2 hospitalizaciones/año Baja actividad física	V	Terminal

❖ Índice de Charlson

En la Tabla 14 se detalla las enfermedades incluidas en el índice y su puntuación.

Tabla 14. Índice de Charlson

Condición	Puntuación
IAM	1
ICC	1
Enf. Vascular periférica	1
ACV	1
Demencia	1
EPOC	1
Enf. tejido conectivo	1
Diabetes no complicada	1
Enf. ulcerosa	1
Hemiplejia	2
IRC moderada a severa (Cr >2mg/dl)	2
Child A	2
Diabetes complicada	2
Cualquier tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Child B o C	3
SIDA	6
Tumor sólido metastásico	6

IAM: Infarto agudo de miocardio , ICC: insuficiencia cardiaca congestiva;
 ACV: Accidente cerebrovascular, IRC: Insuficiencia renal crónica,
 Cr: Creatinina

❖ Índice de COTE

En la Tabla 15 se detallan las comorbilidades y su puntuación de este índice (Divo M *et al*, 2012).

Tabla 15. Índice COTE

Comorbilidad	Puntuación
Cáncer esófago, páncreas, mama*	6
Ansiedad*	6
Otros cánceres	2
Cirrosis hepática	2
Fibrilación auricular/ Flutter	2
DM con neuropatía	2
Fibrosis pulmonar	2
ICC	1
Úlcera gástrica o duodenal	1
Coronariopatía.	1

*solo para población femenina.

DM: Diabetes mellitus, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

3.3.3. Evaluación del estado nutricional

Se valoró mediante la impedancia por BIA vectorial 101 (Bionet Medical, Akern, s.r.l, Florencia, Italia) que se realizó el mismo día que el cálculo de IMC. El método de análisis bioimpedancia vectorial confronta el vector medido en un individuo con el intervalo de referencia de la población normal, de forma elipsoidal y se establece independientemente del peso corporal. Se calculó el índice de masa libre de grasa (IMLG) (MLG/talla²), obtenido por bioimpedancia. Se consideró desnutrición cuando el IMLG fue ≤ 16 Kg/m² en los hombres y ≤ 15 Kg/m² en las mujeres y/o el IMC fue < 20 Kg/m². Se eligió este valor en el IMC en vez de $< 18,5$ Kg/m² recomendado por la OMS, debido a que el IMC, ya con valores inferiores a 21 constituye un factor de mal pronóstico independiente en pacientes con EPOC (Gray-Donald K *et al*, 1996; Chailleux E *et al*, 2003; Soler Cataluña JJ y Martínez García MA, 2007).

3.3.4. Pruebas funcionales respiratorias

Se realizaron mediante un equipo *MasterScreen 4.0* (Viasys, Würzburg, Alemania), siguiendo las recomendaciones y valores de referencia propuestos por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (SEPAR, 2011).

❖ Espirometría

Se realizó utilizando un espirómetro Vmax SensorMedics (CareFusion, CA, EEUU). Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la SEPAR (Sanchís Aldás J *et al*, 1989), por la *American Thoracic Society* (ATS) (*Standardization of Spirometry*, 1995) y por la *European Respiratory Society* (ERS) (Quanjer PH *et al*, 1993). Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada fue el recomendado por el consenso ATS/ERS (Miller MR *et al*, 2005). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho.

Se recogieron los datos de la FVC en mililitros (ml) y en porcentaje respecto a un valor teórico para su edad, talla, peso y sexo, el FEV₁ en ml y en porcentaje respecto a su teórico, y el cociente FEV₁/FVC. La selección de los valores de la FVC y el FEV₁ se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (el mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml).

❖ Pletismografía

Se tomó los resultados de la pletismografía previa realizada más cercana a la realización del estudio. Se realizó en un pletismógrafo corporal (*MasterScreen Body Jager*) (BD, Franklin Lakes, New Jersey, EEUU), de volumen constante que cumple

METODOLOGÍA

todas las especificaciones requeridas por la ERS (Quanjer PH *et al*, 1993). El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente son calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros. En dicho procedimiento, se instaba a los pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 segundo (Brown R y Slutsky AS, 1984). Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (VR) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC) (García- Río F *et al*, 1997).

❖ Difusión

La determinación de DL_{co} se realizó mediante el sistema *MasterLab-body versión 6.0* de Jaeger (BD, Franklin Lakes, New Jersey, EEUU) por la técnica de respiración única (*single-breath*). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a las recomendaciones de la ERS (Cotes JE *et al*, 1993). La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

3.3.5. Gasometría arterial

Se realizó una gasometría arterial basal (Gasómetro de Jager versión 5.0) (BD, Franklin Lakes, New Jersey, EEUU), mediante punción en la arteria radial a aquellos pacientes que aceptaron su realización.

3.3.6. Evaluación de la fuerza de la musculatura de los miembros superiores o *handgrip strength* (Frohnhofer H *et al*, 2011)

Mediante un dinamómetro de mano electrónico modelo 842-EH101-31 (Quirumed^R, Valencia, España). Los pacientes apretaban de forma gradual y

continua durante al menos 3 segundos realizando dos mediciones con cada mano con el brazo extendido formando un ángulo de 30° con respecto al tronco y con la palma de la mano perpendicular a la línea del hombro. Se realizó la media de ambas mediciones en kg, tomándose como referencia los valores según sexo que se muestran en las Tablas 16 y 17.

Tabla 16. Valores de referencia en kilogramos para el sexo masculino para la evaluación de la fuerza de la musculatura

Edad	Débil	Normal	Fuerte
45-49 años	< 34,7	34,7-54,5	>54,5
50-54 años	< 32,9	32,9-50,7	>50,7
55-59 años	<30,7	30,7-48,5	>48,5
60-64 años	<30,2	30,2-48	>48
65-69 años	<28,2	28,2-44	>44
>70 años	<21,3	21,3-35,1	>35,1

Tabla 17. Valores de referencia en kilogramos para el sexo femenino para la evaluación de la fuerza de la musculatura

Edad	Débil	Normal	Fuerte
45-49 años	< 18,6	18,6-32,4	> 32,4
50-54 años	< 18,1	18,1-31,9	>31,9
55-59 años	<17,7	17,7-31,5	>31,5
60-64 años	<17,2	17,2-31	>31
65-69 años	<15,4	15,4-27,2	>27,2
>70 años	<14,7	14,7-24,5	>24,5

3.3.7. Analítica

Se extrajo sangre para determinación de hemograma y bioquímica con los siguientes parámetros: albumina, perfil lipídico y férrico, hemoglobina glicosilada (HbA1c), Velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno y Proteína C reactiva (PCR).

3.3.8. Prueba de la marcha de los seis minutos (6MWT)

❖ El 6MWT

Se realizó siguiendo las indicaciones de la ATS (*American Thoracic Society Statement*, 2002), se llevó a cabo a lo largo de un pasillo largo, llano, recto, con una superficie dura y con poco tránsito. El pasillo era de más de 30 metros de longitud y los extremos estaban marcados con una cinta brillante con una línea que indicaba el principio y la vuelta. Antes de la prueba, los sujetos del estudio fueron estimulados para caminar lo más rápido posible, con la siguiente expresión estándar: *“El objetivo de esta prueba es caminar lo más posible en seis minutos”*. Durante la prueba, los pacientes fueron animados cada minuto con las siguientes frases estándar: *“Buen trabajo”* y *“Lo estás haciendo muy bien”*. Además, eran informados del número de minutos que quedaban para finalizar la caminata. Si era necesario, se les permitía disminuir el ritmo de la marcha, pararse o descansar, aunque no se paraba el cronómetro y se les solicitaba que reiniciasen la caminata cuando se encontrasen mejor.

❖ Saturación de hemoglobina (SatO₂)

Se registró de forma continua durante la prueba con un pulsioxímetro digital CMS50D (Etekcity, CA, EEUU). Los criterios para interrumpir la prueba fueron dolor torácico, disnea intolerable, calambres en piernas, agotamiento, diaforesis muy acusada o palidez. Según la normativa ATS, no se estableció un criterio de parada por la SatO₂ o por la frecuencia cardíaca.

Equipamiento requerido (Tabla 18):

Tabla 18. Equipamiento requerido en la prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

1. Cronómetro.
2. Conos de color para marcar puntos extremos del pasillo.
3. Sillas ubicadas de forma que el paciente pueda descansar.
4. Planilla de registro.
5. Pulsioxímetro.
6. Esfigmomanómetro y estetoscopio.
7. Escala de Borg (Borg GAV, 1982) (Tabla 20)
8. Cinta adhesiva o adhesivos de color para marcar lugar de detención del paciente a los 6 min.
9. Tubo portátil de oxígeno.
10. Teléfono cerca.
11. Equipo de reanimación y camilla cerca.
12. Silla de ruedas disponible.

Preparación del paciente (Tabla 19):

Tabla 19. Preparación del paciente requerida en la prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

1. Vestir ropa cómoda holgada.
2. Usar zapatos planos apropiados para caminata rápida.
3. No suspender los medicamentos que usa habitualmente.
4. Comer ligero antes del examen.
5. No hacer ejercicio 2 horas antes de la realización del examen.

Tabla 20. Escala de Borg

- 0: Nada de nada
- 0,5: Muy, muy ligera (apenas apreciable)
- 1: Muy ligera
- 2: Ligera
- 3: Moderada
- 4: Algo intensa
- 5: Intensa
- 6: Entre 5 y 7
- 7: Muy intensa
- 8: Entre 7 y 9
- 9: Muy, muy intensa (casi máxima)
- 10: Máxima

METODOLOGÍA

Se recogió la distancia caminada, la SatO₂ y la frecuencia cardiaca inicial, cada minuto de la prueba y la final, así como la puntuación de la disnea mediante la escala de Borg al inicio y al final de la caminata.

Se calculó utilizando las ecuaciones de referencia, los valores medios y ecuaciones de referencia de la distancia recorrida en la prueba de la marcha según la edad, el sexo y la altura.

Aquellos pacientes portadores ya de oxígeno portátil para deambulaci3n se les realiz3 la prueba con 3l manteniendo as3 su condici3n basal.

3.3.9. Cuestionarios

Se proporcionaron los cuestionarios autoadministrados de calidad de vida relacionada con la salud CAT (espec3fico) (Jones PW *et al*, 2009), el cuestionario HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) de ansiedad-depresi3n (Zigmond AS *et al*, 1983) y el cuestionario *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (MNA: <http://www.mna-elderly.com/>).

❖ Cuestionario CAT

Es un cuestionario espec3fico de calidad de vida para EPOC, empleado en la Gu3a GOLD como alternativa a la medici3n de la disnea en la valoraci3n de los s3ntomas de la EPOC, que condiciona la clasificaci3n final en los distintos grupos de gravedad.

Es una herramienta sencilla, f3cil de aplicar. El CAT eval3a 8 3tems cuya puntuaci3n oscila entre 0 y 5 siendo la puntuaci3n total m3nima de 0 puntos y la m3xima de 40 (Anexo 4). El CAT clasifica el impacto de la enfermedad en 4 categor3as seg3n la puntuaci3n obtenida (Tabla 21):

Tabla 21. Impacto de la enfermedad según CAT

Impacto	CAT
Bajo	CAT<10
Moderado	CAT 11-20
Alto	CAT 21-30
Muy alto	CAT>30

❖ Cuestionario HADS (Anexo 5)

Consta de 14 preguntas, la mitad de ellas enfocadas a la detección de síntomas propios de ansiedad y la otra mitad a depresión. Aunque se explicará el contenido del cuestionario y el procedimiento para rellenarlo, los pacientes no recibieron ayuda para completarlo.

El HADS es un cuestionario autoaplicado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7, una de ansiedad (impares) y otra de depresión (pares). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad del cuestionario HADS (Zigmond AS *et al*, 1983), evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por el paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física. Los ítems de la subescala de depresión se centran en el área de la anhedonia.

La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0 - 3), con diferentes formulaciones de respuesta. El marco temporal, aun cuando las preguntas están planteadas en presente, debe referirse a la semana previa.

El paciente tiene que seleccionar para cada pregunta, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante la última semana. La puntuación para cada subescala se obtiene sumando los valores de las frases seleccionadas (0-3) en los ítems respectivos. El rango de puntuación es de 0-21 para cada subescala, y de 0-42 para la puntuación global.

METODOLOGÍA

En la versión original de la escala se proponen los mismos puntos de corte para las dos subescalas:

0 – 7: Normal

8 –10: Dudoso

≥ 11: Problema clínico

Otros autores recomiendan la utilización de la puntuación global y no las de las subescalas por separado, ya que no se ha podido documentar un buen poder discriminativo entre ansiedad y depresión, con puntos de corte que varían entre las distintas enfermedades médico-quirúrgicas (desde ≥12 en pacientes médicos con síntomas somáticos inexplicados, hasta ≥20 en pacientes en cuidados paliativos).

La HADS es una escala sencilla y de fácil aplicación, útil en pacientes médico-quirúrgicos para valorar el grado en que la enfermedad afecta a su estado emocional. Proporciona medidas dimensionales de “*malestar psíquico*”, mostrando una buena correlación con diferentes aspectos de severidad de la enfermedad.

❖ Cuestionario MNA (Anexo 6)

Es un cuestionario validado para valorar el estado nutricional de ancianos frágiles y así facilitar una posible intervención nutricional. Esta compuesto por 18 preguntas divididas en tres bloques simples y breves. Fue publicado en 1994 y está compuesto por una evaluación antropométrica, un breve cuestionario sobre las características de la dieta y salud general y una autoevaluación sobre el estado nutricional y salud. La puntuación final clasifica el estado nutricional como: bien nutrido por encima de 23,5 puntos, riesgo nutricional 17 a 23,5 puntos y desnutrición menos 17 puntos.

Es un buen predictor de mortalidad y reingreso pero como aspecto negativo destaca que debido a las diferencias nutricionales y antropométricas en los diferentes países hace que la evaluación nutricional con este test en un país no sea del todo aplicable a otros (Guigoz Y *et al*, 1994; Vellas B *et al*, 1999).

3.3.10. Registro de la actividad física cotidiana

La actividad física fue definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que producen un gasto energético mayor que el producido en reposo (Thompson PD *et al*, 2003). Se realizó su medición mediante un podómetro (Podómetro Acelerómetro Onwalk 500 Negro Geonaute), que el paciente llevó durante 7 días consecutivos registrando el nivel de actividad física. Se contabilizó la media de pasos/ día, sumando los pasos de cada día y dividiéndolo entre los 7 días del registro. Los pacientes se clasificaron según su actividad física como se expone en la Tabla 22 (Tudor Locke C *et al*, 2005):

Tabla 22. Registro de la actividad física cotidiana

a.	Sedentario o inactivo: realiza menos de 5.000 pasos/día.
b.	Algo activo: realiza entre 5.000 y 9.999 pasos/día.
c.	Activo: realiza entre 10.000 y 12.499 pasos/día
d.	Muy activo: realiza 12.500 pasos al día o más.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o porcentaje, según su tipo y distribución. Para la comparación entre grupos se usó el test de Wilcoxon-Mann-Whitney, o la prueba de chi-cuadrado, según correspondiera así como la prueba de Kruskal-Wallis y la t de Student. Las relaciones entre variables se analizaron mediante el test de Spearman. El supuesto de normalidad de las variables cuantitativas se valoró tanto gráficamente como la prueba de Shapiro Wilk.

Se consideró estadísticamente significativos definido por el error alfa los valores ($p < 0,05$). El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 19.0. (IBM, Armonk, New York, EEUU).

METODOLOGÍA

3.5. CRONOGRAMA Y DETERMINACIONES

En la Tabla 23 se detallan las determinaciones que se realizan a los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 23. Cronograma de trabajo

Visitas	Visita 0	Visita 1
Tiempo	0	1semana (± 3 días)
Verificación de criterios inclusión y exclusión.	X	
Obtención del consentimiento informado		
Características antropométricas e impedancia	X	
Evaluación clínica (tabaquismo, tratamiento, comorbilidad, exacerbaciones-hospitalizaciones)	X	
Cuestionarios (mMRC, COTE, CAT y HAD)	X	
Espirometría post-broncodilatadores*	X	
Gasometría arterial, pletismografía, DLCO	X	
Grip strength test (Handgrip)	X	
Prueba de la caminata de 6 minutos	X	
Análítica general (hemograma, perfil lipídico, HbA1c, PCR, fibrinógeno)*	X	
Entrega de podómetro	X	
Registro de la actividad física cotidiana con podómetro		X

*En un periodo de 3 meses desde la inclusión

CAT: *COPD Assessment Test*, COTE: *CO-morbidity Test*, DL_{CO}: Capacidad de difusión de monóxido de carbono,

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HbA1c: *Hemoglobina glicosilada*, mMRC: *escala modificada del Consejo*

Británico de Investigación Médica, PCR: *Proteína C reactiva*

3.6. ANEXOS DE PACIENTES Y MÉTODOS

3.6.1. Anexo 1. Aprobación del CEIC



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, 18 de enero de 2016

El **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 14-01-2016 (acta 01/16) evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

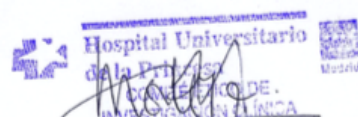
TÍTULO: Capacidad de esfuerzo, actividad física y estado nutricional en pacientes con EPOC según la Guía española de EPOC (GesEPOC).

Nº de Registro: PI-882

Investigador principal: Emma Vázquez Espinosa (Servicio de Neumología)

Decisión tomada: Aprobación (14-01-16)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente y consentimiento informado son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.



Fdo: **Dra. M^a de Mar Ortega Gómez**
Secretaria del C.E.I.C.

METODOLOGÍA

3.6.2. Anexo 2. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Capacidad de esfuerzo, actividad física y estado nutricional en pacientes con EPOC según la Guía española de EPOC (GesEPOC)*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *EMMA VÁZQUEZ ESPINOSA*

SERVICIO NEUMOLOGÍA

Telf contacto: *915202277*

CENTRO: **HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA**

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

En este estudio se pretende evaluar la actividad física en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como usted, mediante un test de la marcha de los 6 minutos, que consiste en caminar este tiempo con un aparato (pulsioxímetro) que mide el nivel de oxígeno en sangre y valorar la distancia recorrida durante la prueba, comparándolo con otros pacientes con su misma enfermedad y clasificarlos según su estado nutricional. Para conocer información sobre su estado nutricional le realizaremos una prueba no invasiva denominada bioimpedancia que nos aporta información sobre la distribución de grasa y músculo en su organismo. Además, realizaremos una analítica de sangre con la que determinaremos unos parámetros para el seguimiento de su EPOC y otros para analizar la inflamación que se produce como consecuencia de su enfermedad.

Para conocer su nivel de actividad física, se le entregará un aparato que mide los pasos que da al día (podómetro) que deberá llevarlo puesto durante una semana y después devolverlo a nuestra unidad y analizaremos los datos. También con un sencillo aparato mediremos la fuerza muscular de sus brazos.

Le pedimos su colaboración en este proyecto, en el que además se le pedirá que rellene unos cuestionarios sobre su calidad de vida y ansiedad/depresión, se recogerán algunos de sus antecedentes personales y se le realizarán unas pruebas habituales en su enfermedad para conocer su situación actual como son una espirometría y una medición del nivel de oxígeno en sangre mediante una muestra de sangre arterial (gasometría arterial).

Para garantizar el anonimato de su identidad, su muestra sólo irá identificada desde el momento mismo de la extracción con un código, no con su nombre. Solo ese código, y nunca su identidad, aparecerán en las bases de datos donde figure la información clínica referida a usted. Es importante que entienda que existe la posibilidad que sus datos y parte de su muestra sean transferidos a otros equipos de investigación que trabajen en el mismo campo. En tal caso, se asegurará que estos datos sean tratados con la misma estricta confidencialidad. Con su aceptación de participar en el proyecto, usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones.

Las muestras obtenidas en el proyecto serán congeladas a -80°C, analizadas y destruidas una vez finalizado el mismo.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Debe saber que usted no obtendrá beneficio alguno por su participación en este estudio y que su participación en el proyecto es altruista, por lo que no recibirá ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por su colaboración. Además, su colaboración es plenamente voluntaria, lo que significa que podrá retirar su consentimiento y dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el equipo médico que le atiende ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Su participación no supone ningún riesgo físico para usted y en contrapartida permitirá beneficiar en el futuro a pacientes con la misma enfermedad que usted padece o enfermedades relacionadas con la misma. No obstante, dado que la investigación puede durar años, es posible que usted no se beneficie de los resultados.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Se podrá poner en contacto con nosotros llamando al teléfono del H. U. La Princesa, 915-202277. Desde allí solicite que le pongan en contacto con la Dra. Vázquez, Neumólogo responsable del proyecto. Le atenderemos con mucho gusto.

Según la ley 3/2005 del 7 de marzo sobre el consentimiento informado, usted tiene derecho a dar o no el consentimiento informado para el siguiente trabajo y a recibir toda la información en relación con el estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

METODOLOGÍA

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

3.6.3. Anexo 3. Consentimiento informado a pacientes del estudio

Consentimiento informado

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI ☐

NO ☐

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

METODOLOGÍA

Yo (nombre y apellidos)en calidad de.....(relación con el participante) de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI ☐

NO ☐

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Revocación del consentimiento

Yo, (nombre y apellidos)..... de forma libre y consciente he decido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ella puedan derivarse para la salud.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha

3.6.4. Anexo 4. Cuestionario CAT

Tomado de http://www.catestonline.org/english/index_Spain.htm

		PUNTUACIÓN	
Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	
<div>Haga clic para obtener su puntuación total</div>			

3.6.5. Anexo 5. *HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE*

(Versión original de Zigmond y Snaith, 1983)

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde deprisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

1. Me siento tenso o nervioso.

☐ Todos los días

☐ Muchas veces

☐ A veces

☐ Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.

☐ Como siempre

☐ No lo bastante

☐ Sólo un poco

☐ Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.

☐ Definitivamente y es muy fuerte

☐ Sí, pero no es muy fuerte

☐ Un poco, pero no me preocupa

☐ Nada

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.

☐ Al igual que siempre lo hice

☐ No tanto ahora

☐ Casi nunca

☐ Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.

☐ La mayoría de las veces

☐ Con bastante frecuencia

☐ A veces, aunque no muy a menudo

☐ Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre.

☐ Nunca

☐ No muy a menudo

☐ A veces

☐ Casi siempre

7. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado.

☐ Siempre

☐ Por lo general

☐ No muy a menudo

☐ Nunca

8. Me siento como si cada día estuviera más lento.

☐ Por lo general, en todo momento

☐ Muy a menudo

☐ A veces

☐ Nunca

9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.

☐ El Nunca

☐ En ciertas ocasiones

☐ Con bastante frecuencia

☐ Muy a menudo

10. He perdido interés en mi aspecto personal.

☐ Totalmente

☐ No me preocupo tanto como debiera

☐ Podría tener un poco más de cuidado

☐ Me preocupo al igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.

☐ Mucho

☐ Bastante

☐ No mucho

☐ Nada

12. Me siento optimista respecto al futuro.

☐ Igual que siempre

☐ Menos de lo que acostumbraba

☐ Mucho menos de lo que acostumbraba

☐ Nada

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.

☐ Muy frecuentemente

☐ Bastante a menudo

☐ No muy a menudo

☐ Rara vez

14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.

☐ A menudo

☐ A veces


☐ No muy a menudo

☐ Rara vez

3.6.6. Anexo 6: Cuestionario Mini Nutritional Assessment

Mini Nutritional Assessment

MNA®



Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje

A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltarle apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?
 0 = ha comido mucho menos
 1 = ha comido menos
 2 = ha comido igual

B Pérdida reciente de peso (<3 meses)
 0 = pérdida de peso > 3 kg
 1 = no lo sabe
 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
 3 = no ha habido pérdida de peso

C Movilidad
 0 = de la cama al sillón
 1 = autonomía en el interior
 2 = sale del domicilio

D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?
 0 = sí 2 = no

E Problemas neuropsicológicos
 0 = demencia o depresión grave
 1 = demencia moderada
 2 = sin problemas psicológicos

F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)²
 0 = IMC < 19
 1 = 19 ≤ IMC < 21
 2 = 21 ≤ IMC < 23
 3 = IMC ≥ 23

Evaluación del cribaje
 (subtotal máx. 14 puntos)

12-14 puntos: estado nutricional normal
 8-11 puntos: riesgo de malnutrición
 0-7 puntos: malnutrición
 Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R

Evaluación

G El paciente vive independiente en su domicilio?
 1 = sí 0 = no

H Toma más de 3 medicamentos al día?
 0 = sí 1 = no

I Úlceras o lesiones cutáneas?
 0 = sí 1 = no

J Cuántas comidas completas toma al día?
 0 = 1 comida
 1 = 2 comidas
 2 = 3 comidas

K Consume el paciente
 • productos lácteos al menos una vez al día? sí ☐ no ☐
 • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí ☐ no ☐
 • carne, pescado o aves, diariamente? sí ☐ no ☐
 0.0 = 0 o 1 sies
 0.5 = 2 sies
 1.0 = 3 sies

L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día?
 0 = no 1 = sí

M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...)
 0.0 = menos de 3 vasos
 0.5 = de 3 a 5 vasos
 1.0 = más de 5 vasos

N Forma de alimentarse
 0 = necesita ayuda
 1 = se alimenta solo con dificultad
 2 = se alimenta solo sin dificultad

O Se considera el paciente que está bien nutrido?
 0 = malnutrición grave
 1 = no lo sabe o malnutrición moderada
 2 = sin problemas de nutrición

P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?
 0.0 = peor
 0.5 = no lo sabe
 1.0 = igual
 2.0 = mejor

Q Circunferencia braquial (CB en cm)
 0.0 = CB < 21
 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22
 1.0 = CB > 22

R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)
 0 = CP < 31
 1 = CP ≥ 31

Evaluación (máx. 16 puntos)

Cribaje

Evaluación global (máx. 30 puntos)

Evaluación del estado nutricional

De 24 a 30 puntos ☐ estado nutricional normal
 De 17 a 23,5 puntos ☐ riesgo de malnutrición
 Menos de 17 puntos ☐ malnutrición

Ref: Vellas B, Wilms H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 498-505.

Rubenstien L2, Harker JO, Sahra A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001; 56A: M366-377.

Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 498-507.

©Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

©Nestlé, 1994, Revision 2006, N67200, 12.69.1.004

Para más información: www.mna-elderly.com

4. RESULTADOS

4.1. Datos generales de las Consultas de EPOC

La consulta se compone en el momento actual de 330 pacientes diagnosticados de EPOC, 222 hombres (67,5%) y 108 mujeres (32,5%). En la Tabla 24 se expone las características antropométricas de media de edad, FEV₁, BODE y BODEx.

Tabla 24. Media de edad, FEV₁, BODE y BODEx de los pacientes de las consultas monográficas de EPOC

Factor	Media \pm DE
Edad (años)	71,62 \pm 9,9
FEV ₁ (%)	47,63 \pm 19,4
BODE	5,23 \pm 2
BODEx	3,94 \pm 2,1

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

BODE: Body mass index, obstruction, dyspnea, exercise

BODEx: Body mass index, obstruction, dyspnea, exacerbations

DE: Desviación estándar

En la Figura 12 se exponen los distintos fenotipos de EPOC de los pacientes. El fenotipo más frecuente fue el no agudizador con el 61% (201 pacientes), seguido por el agudizador tipo enfisema con el 22% (73 pacientes), agudizador tipo bronquitis crónica 12% (40 pacientes) y 5% mixto (16 pacientes).

En la Tabla 25 se exponen las causas de exitus en los pacientes con EPOC, siendo la infección respiratoria (33,4%) y el cáncer del pulmón (22,4%) las más frecuentes.

Se analizaron también las curvas de supervivencia de los distintos fenotipos (Figura 13).

RESULTADOS

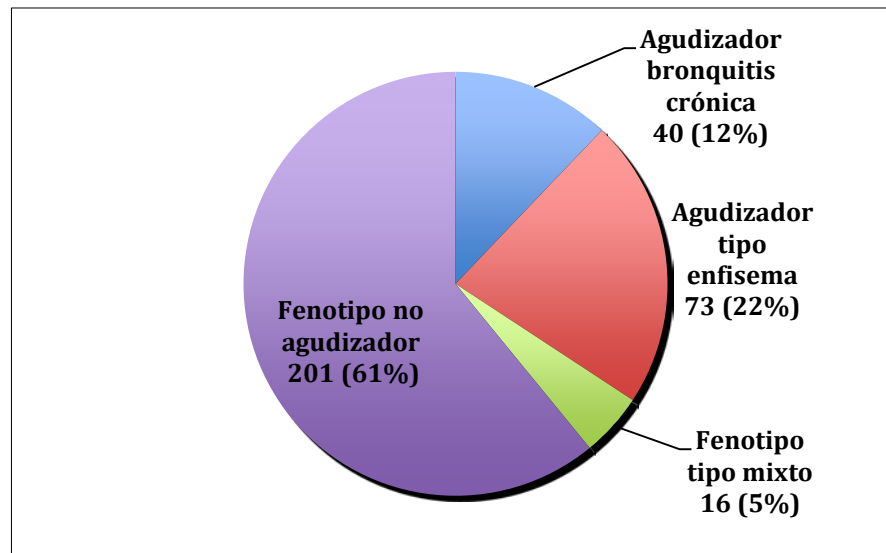


Figura 12. Fenotipos de EPOC de los pacientes de las consultas monográficas de EPOC

Tabla 25. Causas de exitus en los pacientes con EPOC de los pacientes de las consultas monográficas de EPOC

Causas de exitus	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Infección respiratoria	6	33,4
Cáncer de pulmón	4	22,4
Agudización EPOC	2	11,1
Sepsis	2	11,1
Complicaciones quirúrgicas	1	5,5
Insuficiencia respiratoria	1	5,5
No descrita	1	5,5
Otras neoplasia	1	5,5
Total:	18	

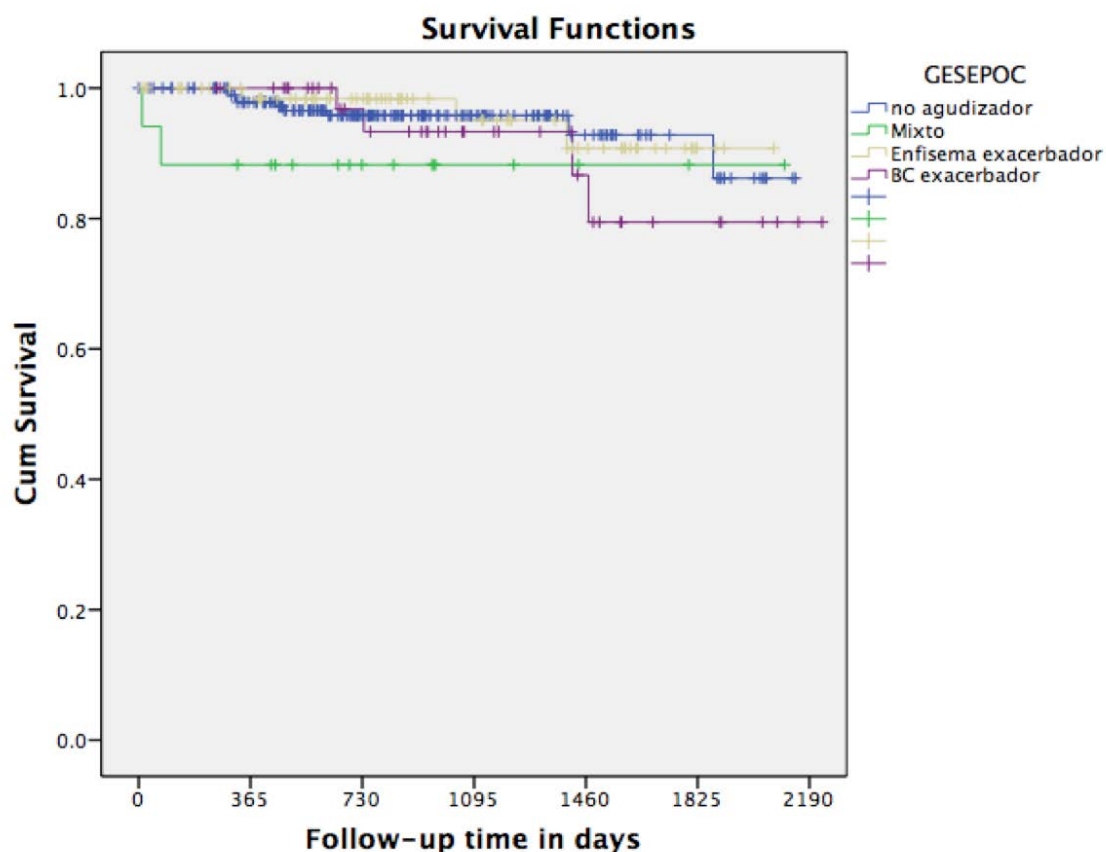


Figura 13. Curva de supervivencia de los distintos fenotipos en las consultas monográficas de EPOC

El fenotipo exacerbador bronquítico crónico fue el que mostró una tendencia de menor supervivencia sin ser estadísticamente significativa ($p>0,05$)

Además y siguiendo las guías GesEPOC, que hacen especial hincapié en el estudio del paciente de forma global para un correcto manejo integral, se estudiaron las comorbilidades asociadas. Los resultados se presentan en la Tabla 26.

RESULTADOS

Tabla 26. Comorbilidades de los pacientes en las consultas monográficas de EPOC según fenotipos de GesEPOC

Ítem (número)	No exacerbador (n: 302) (81%)	Exacerbador Enfisematoso (n: 46) (12%)	Exacerbador Bronquítico Crónico (n: 26) (7%)	P <0,05
Mujeres, n (%)	78 (25,8)	16 (34,8)	9 (34,6)	0,32
Edad (años)	72,4 ± 10,3	72,4 ± 8,8	70,6 ± 12,4	0,67
IMC (Kg/m ²)	26 ± 4,9	24,4 ± 5,3	27,8 ± 5,9	0,03
Índice Charlson (media ± DE)	4,70 ± 2,13	4,79 ± 2,0	5,53 ± 4,07	0,21
COTE (media ± DE)	1,11 ± 1,61	1,15 ± 1,43	0,81 ± 1,55	0,63
Dislipemia, n (%)	111 (36,8)	23 (50)	11 (42,3)	0,21
Diabetes mellitus, n (%)	49 (16,2)	12 (26,1)	5 (19,2)	0,26
Fibrilación auricular, n (%)	40 (13,2)	6 (13)	3 (11,5)	0,97
Cardiopatía isquémica, n (%)	29 (9,6)	10 (21,7)	2 (19,2)	0,03
SAHS, n (%)	29 (9,6)	1 (2,2)	4 (15,4)	0,14
Cáncer de pulmón, n (%)	21 (7,0)	1 (2,2)	1 (3,8)	0,4
Esfera afectiva, n (%)	27 (8,9)	6 (13,0)	3 (11,5)	0,64
Densitometría, n (%):	58 (78,4)	11 (14,9)	5 (6,7)	0,3
Osteoporosis, n (%)	25 (43,1)	6 (54,5)	0 (0,0)	
Osteopenia, n (%)	17 (29,3)	3 (27,3)	2 (40,0)	
Normal, n (%)	16 (27,6)	2 (18,2)	3 (60,0)	

media ± DE: Media ± desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, COTE (índice): *CO-morbidity Test*, SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, Kg: kilogramo, m²: metro cuadrado, n: número

El fenotipo exacerbador tipo bronquitis crónica presentaba mayor IMC (kg/m²) (27.3 ± 4.9) y mayor puntuación de índice de Charlson (5,5 ± 2) siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La cardiopatía isquémica fue la única comorbilidad donde se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los fenotipos siendo más frecuente en el fenotipo exacerbador tipo enfisema (22,5%) y estando ausente en el mixto.

El fenotipo no exacerbador padecían más SAHS (9.5%) y el fenotipo mixto mayor cáncer de pulmón (11.8%)

Los pacientes con mayor IMC pertenecían al fenotipo exacerbador tipo bronquitis crónica. Los fenotipos exacerbadores presentan mayor comorbilidad

según el índice de Charlson, siendo la cardiopatía isquémica más frecuente en fenotipo exacerbador tipo enfisema.

4.2. Datos de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio

4.2.1. Características generales

Se incluyeron en el estudio un total de 98 pacientes, de los cuales 68 eran varones (69,4%) y 30 mujeres (30,6%). Con edades comprendidas entre los 45 y 83 años, (media de 68,8 años).

Los pacientes tenían un peso medio de $70,4 \pm 16,4$ kg y una talla media de $1,64 \pm 0,02$ m. El IMC medio era de $26,06 \pm 5,44$ kg /m² (Tabla 27 y Figura 14).

En cuanto al hábito tabáquico, 80 pacientes (81,6%) eran exfumadores y 18 fumadores activos (18,4%). El IPA medio fue de $56,4 \pm 28$.

Tabla 27. Datos generales de los pacientes incluidos en el estudio

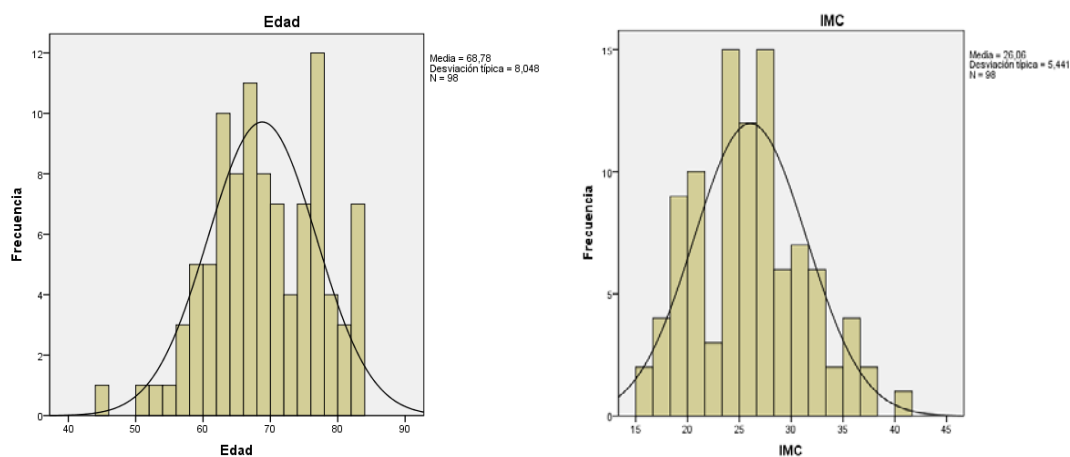
Ítem	Número (%) o rango	Estadístico: Media \pm DE
Sexo:		
Mujer	30 (30,6)	
Varón	68 (69,4)	
Edad (años)	45-83	68,8 \pm 8,05
Peso (kg)	34,20-112	70,43 \pm 16,45
Talla (m)	142-185	164,03 \pm 8,23
IMC (kg /m ²)	15,43-41,7	26,06 \pm 5,44

IMC: índice de masa corporal, DE: Desviación estándar,

Kg: kilogramo, m: metros

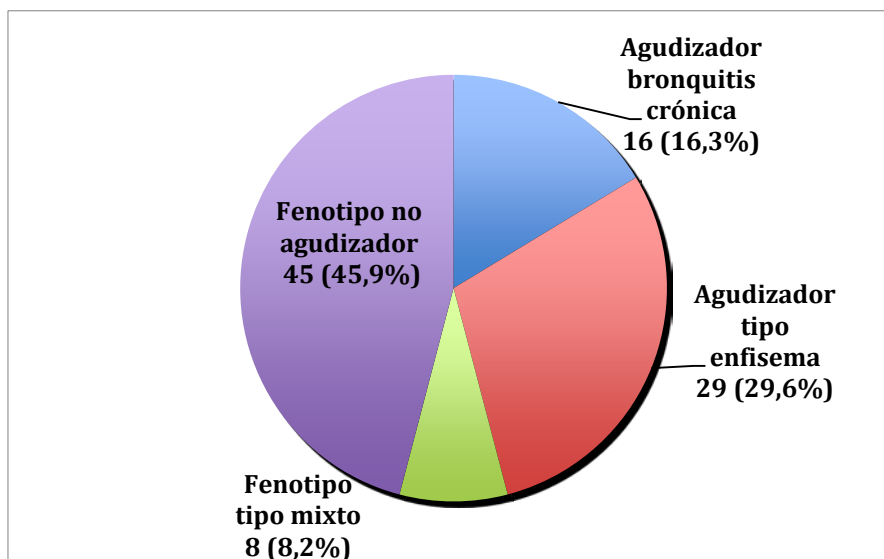
RESULTADOS

Figura 14. Distribución de los pacientes por edad e IMC



Los fenotipos de EPOC se exponen en la Figura 15. El fenotipo más frecuente estudiado fue el no agudizador (45,9%), seguido por el agudizador tipo enfisema (29,6%).

Figura 15. Fenotipos de EPOC de los pacientes estudiados



La mayoría de pacientes tenían un grado de disnea 2 (48%), seguido por el grado 3 (27,6%) en la escala mMRC (Tabla 28).

Tabla 28. Distribución de los pacientes según el grado de disnea del mMRC

Grado de disnea	Número (%)
0	1 (1)
1	20 (20,4)
2	47 (48)
3	27 (27,6)
4	3 (3,1)

MRC: *Medical Research Council* (Grado de disnea)

Las comorbilidades cardiacas fueron las más frecuentes, dentro de las cuales un 10,2% de pacientes presentaban ICC, 6,1% enfermedad coronaria y 4,1% FA o Flutter. 20 pacientes (20,4%) presentaban antecedentes de enfermedad neoplásica (4 mujeres y 16 hombres). El tumor más frecuente fue el de próstata presente en 6 pacientes seguido de tumores ORL en 4 pacientes y vejiga en 3 pacientes (Tabla 29). La media de puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson fue $2,72 \pm 2,564$ y en el índice COTE de comorbilidad específico para EPOC de $1,13 \pm 1,82$.

Casi el 50% de los pacientes necesitó al menos una vez acudir urgencias por agudización y 30,6% precisó 1 ingreso en el año previo. Un 41,9% de los pacientes sufrió agudizaciones de carácter moderado, considerándose como tal cuando necesitó tratamiento antibiótico y/o corticoesteroide aún cuando el paciente no ingresara; un 30,6% tuvieron agudizaciones graves, que precisaron ingreso al menos durante 24 horas (Tabla 30).

En las Tablas 31, 32 y 33 se exponen, tanto los tratamientos de las comorbilidades como los específicos para la EPOC. El 66,3% de los pacientes tenía prescrito corticoesteroide inhalado. Mas del 50% de los pacientes fueron usuarios de oxígeno crónico domiciliario y un 19% de oxígeno para la deambulación pautadas según criterios normalizados.

RESULTADOS

Tabla 29. Comorbilidades de los pacientes estudiados

Ítem	Número (%)
Tabaquismo:	
Ex- fumador	80 (81,6)
Fumador activo	18 (18,4)
ICC:	
No	88 (89,8)
Si	10 (10,2)
Enfermedad vascular periférica:	
No	92 (93,9)
Si	6 (6,1)
Enfermedad Tejido conectivo:	
No	96 (98)
Si	2 (2)
Diabetes mellitus:	
No	86 (87,8)
Si	12 (12,2)
Diabetes mellitus complicada:	
No	98 (100)
Si	0
IRC:	
No	97 (99)
Si	1 (1)
Child A:	
No	98 (100)
Si	0
Child B o C:	
No	97
Si	1
Tumor:	
No	77 (78,6)
Si	13 (13,3)
Tumor metastásico:	
No	96 (98)
Si	2 (2)
Ansiedad:	
No	95 (96,9)
Si	3 (3,1)
Cirrosis:	
No	96 (98)
Si	1 (1)
FA/ Flutter:	
No	79 (80,6)
Si	4 (4,1)
Úlceras gástricas:	
No	97 (99)
Si	1 (1)
Enfermedad Coronaria:	
No	92 (93,9)
Si	6 (6,1)

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; IRC: Insuficiencia renal crónica; FA: Fibrilación auricular. No hubo casos de demencia, Diabetes mellitus complicada o con neuropatía, ulcerosa, miplejia, Linfoma, SIDA o FPI: Fibrosis pulmonar idiopática.

Tabla 30. Visitas a urgencias, ingresos y agudizaciones

Ítem	Número (%)
Visitas a urgencias el año previo:	
0	55 (56,1)
1	21 (21,4)
2	13 (13,3)
3	4 (4,1)
4	4 (4,1)
5	1 (1)
Ingresos en el año previo:	
0	68 (69,4)
1	25 (25,5)
2	5 (5,1)
Agudizaciones moderadas:	
0	57 (58,2)
1	24 (24,5)
2	8 (8,2)
3	6 (6,1)
4	3 (3,1)
Agudizaciones graves:	
0	68 (69,4)
1	26 (26,5)
2	4 (4,1)

RESULTADOS

Tabla 31. Tratamientos farmacológicos de las comorbilidades

Ítem	Número (%)
Teofilina:	
No	95 (96,9)
Si	3 (3,1)
Corticoesteroides orales:	
No	78 (79,6)
Si	20 (20,4)
Estatinas:	
No	59 (60,2)
Si	39 (39,8)
Antihipertensivos:	
No	57 (58,2)
Si	41 (41,8)
Otros Hipolipemiantes:	
No	98 (100)
Si	0
Roflumilast:	
No	88 (89,8)
Si	10 (10,2)
Antiagregante:	
No	81 (82,7)
Si	17 (17,3)
Anticoagulantes:	
No	82 (83,7)
Si	16 (16,3)
Diuréticos:	
No	75 (76,5)
Si	23 (23,5)
Betabloqueantes:	
No	83 (84,7)
Si	15 (15,3)
Antagonistas del calcio:	
No	95 (96,9)
Si	3 (3,1)
Montelukast:	
No	94 (95,9)
Si	4 (4,1)
Antidiabéticos orales:	
No	87 (88,8)
Si	11 (11,2)
Insulina:	
No	94 (95,9)
Si	4 (4,1)
Digoxina:	
No	95 (96,9)
Si	3 (3,1)
Antidepresivos:	
No	86 (87,8)
Si	12 (12,2)

Tabla 32. Tratamiento farmacológico específico para el EPOC

Ítem	Número (%)
LABA	
No	2 (2)
Si	98 (98)
LAMA	
No	0
Si	98 (100)
CI:	
No	33 (33,7)
Si	65 (66,3)
SABA:	
No	78 (79,6)
Si	20 (20,4)
SAMA:	
No	96 (98)
Si	2 (2)

LABA: B2 agonista de acción prolongada

LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada

CI: Corticoesteroides inhalados

SABA: Short action beta adrenergic

SAMA: Short action muscarinic *antagonist***Tabla 33.** Oxigenoterapia

Ítem	Número (%)
OCD	
No	40 (40,8)
Si	58 (59,2)
Oxígeno	
móvil	
No	79 (80,6)
Si	19 (19,4)

OCD: oxígeno crónico domiciliario

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una puntuación media del índice BODE de $4,07 \pm 2,308$, estando un 27,6% de la muestra en un estadio pronóstico moderado o grave de enfermedad (Tabla 34 y Figura 16).

RESULTADOS

Tablas 34. Índice de BODE

Estadio BODE	Número (%)	Estadístico: Media \pm DE
(Rango)	0-10	
Leve	25 (25,5)	4,07 \pm 2,308
Moderado	31 (31,6)	
Grave	27 (27,6)	
Muy grave	15 (15,3)	

BODE: *Body mass index, obstruction, dyspnea, exercise*

DE: Desviación estándar

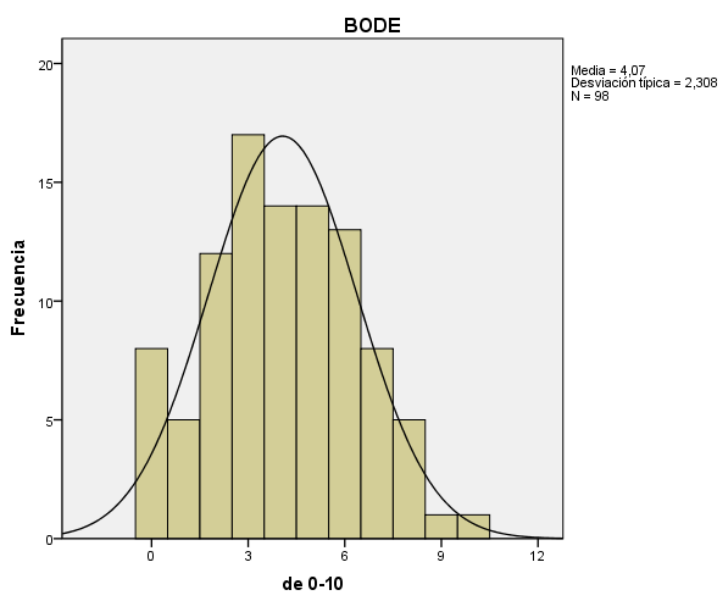


Figura 16. Representación de los datos del BODE

Respecto al cuestionario de Calidad de vida CAT, la puntuación media obtenida fue de 16,68 lo que implica un impacto moderado de la enfermedad en el paciente (Tabla 35A y Figura 17).

En el caso del cuestionario de ansiedad y depresión HAD, tanto para depresión como ansiedad la media obtenida es de 8,498 y 8,93 respectivamente, lo que implica un problema clínico dudoso (Tabla 35B y Figura 17).

Tabla 35A. Cuestionario CAT

CAT	Número (%)	Estadístico: Media \pm DE
CAT (Rango)	5-28	
<10	17 (17,3)	16,68 \pm 5,549
≤ 11 - ≤ 20	54 (55,1)	
≤ 20 - ≤ 30	27 (27,6)	

DE: Desviación estándar

Tabla 35B. Cuestionarios HAD

Ítem	Rango	Estadístico: Media \pm DE
HAD ansiedad cuestionario	0-17	8,93 \pm 3,084
HAD depresión cuestionario	2-18	8,48 \pm 2,621

DE: Desviación estándar

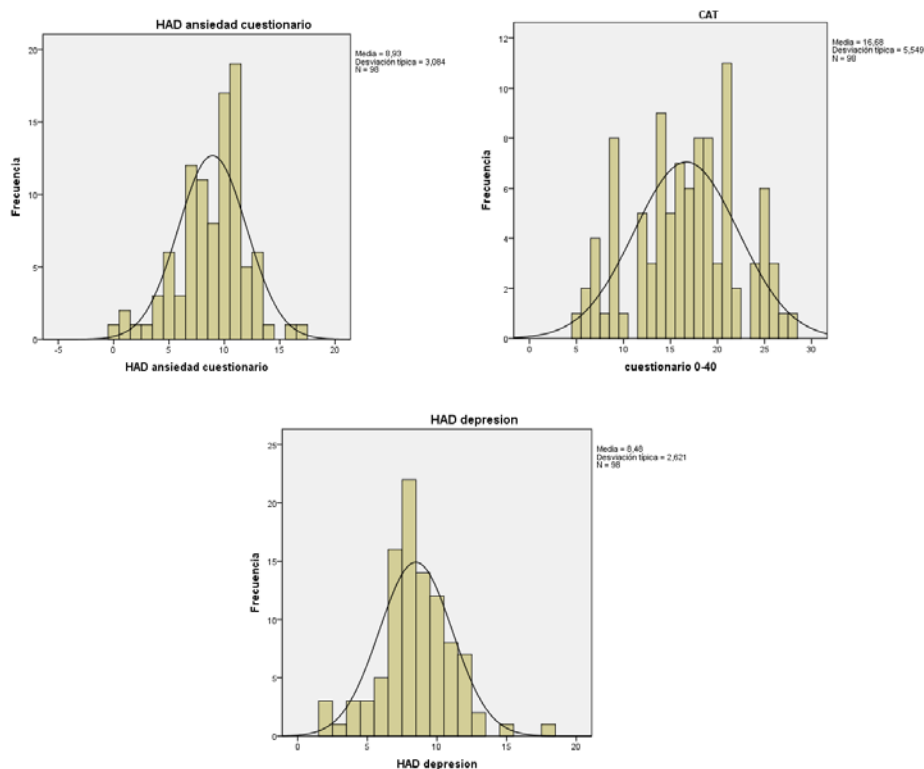


Figura 17. Representación de la distribución de los cuestionarios CAT y HAD

RESULTADOS

4.2.2. Pruebas funcionales respiratorias y gasometría arterial

En la Tabla 36 y Figura 18 se detallan las pruebas funcionales respiratorias. El FEV₁ medio se situó en el 42,76% lo que supone una obstrucción grave con una alteración de la difusión moderada a grave (DLCO) con 47,21.

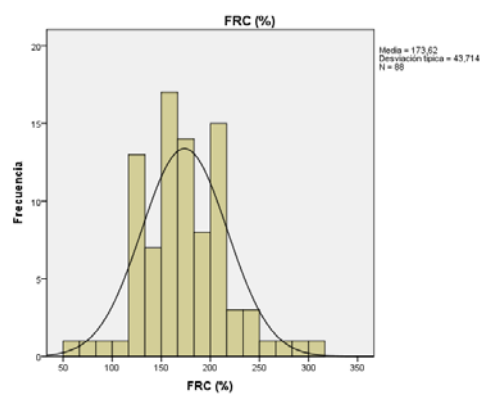
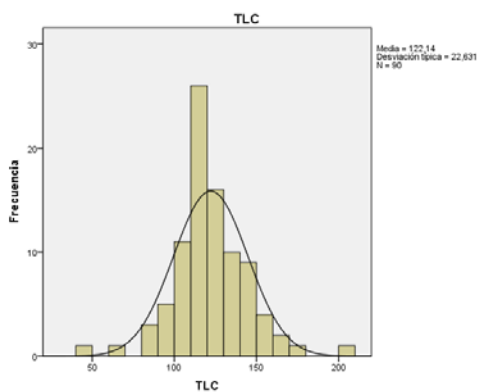
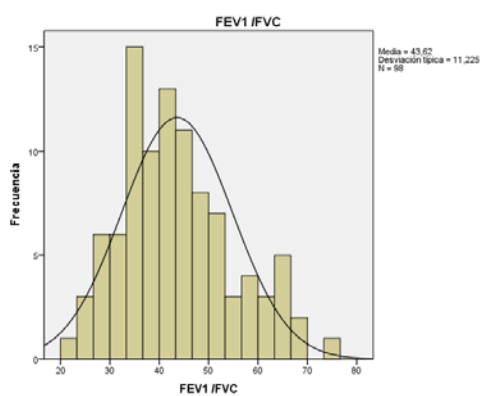
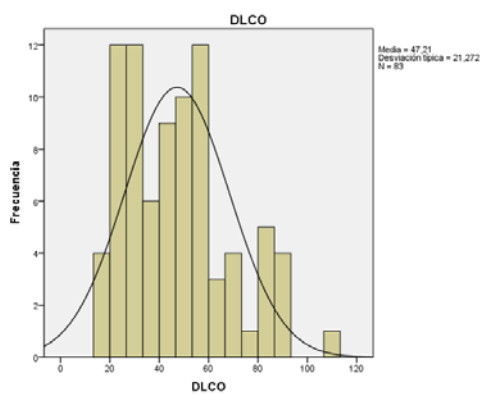
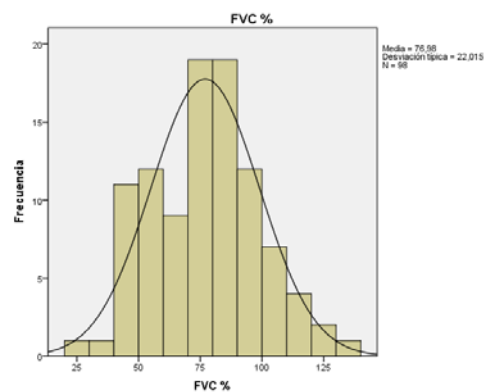
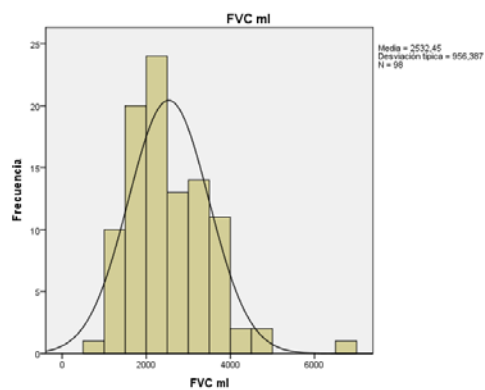
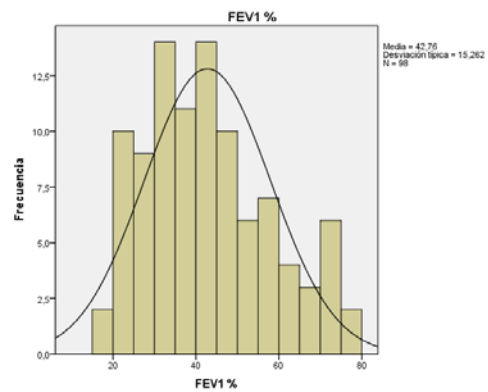
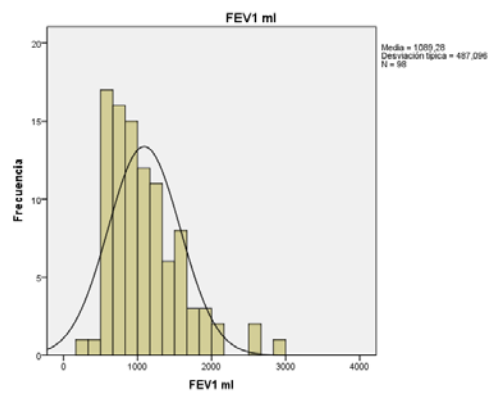
Solo 81 pacientes autorizaron la realización de gasometría arterial. En la Tabla 37 y Figura 19 se exponen los valores y representación gráfica de la distribución de las gasometrías. El pO₂ medio fue del 62,9 ml Hg en el rango de hipoxemia grave.

Tabla 36. Valores de las pruebas funcionales respiratorias

Parámetros funcionales	Número	Estadístico: Media ± DE
FEV ₁ (ml)	320-2840	1089,28±487,10
FEV ₁ (%)	17,7-79,1	42,76±1,54
FVC (ml)	900-6800	2532±956,38
FVC (%)	21-137,2	76,98±22,02
FEV ₁ /FVC (%)	22,6-74	43,62±11,23
DLCO (mmol/min/Kpa)	14,9-108	47,21±21,27
DLCO/VA (mmol/min/Kpa/L)	17,9-121,6	59,16±22,63
TLC (L)	45,9-204,10	122,14±22,63
VR/TLC (%)	61,9-221,8	143,4±32,71
FRC (%)	55-301,6	173,62±43,71

FEV₁: Volumen espirado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, VR: volumen residual, FRC: Capacidad residual funcional, DLCO: Difusión de monóxido de carbono, VA: Volumen alveolar, TLC: Capacidad pulmonar total, VR: Volumen residual, min: minuto, ml: mililitro, mmol: milimol, Kpa: kilo Pascal, DE: Desviación estándar

RESULTADOS



RESULTADOS

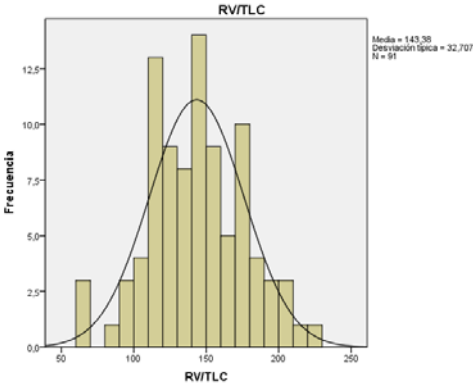


Figura 18. Representación gráfica de los valores de las pruebas funcionales respiratorias

Tabla 37. Valores de las gasometrías

Ítem	Rango	Estadístico: Media ± DE
pH	7,3-7,5	7,4±0,04
pO2 (mm Hg)	41-88	62,9±9,33
pCO2 (mm Hg)	31-84	40,6±7,48
HcO3- (mEq/l)	20,6-45,3	26,4±3,70
S02 (%)	85,3-99	92,8±3,07

pH: potencial de hidrogeniones, pCO2: presión parcial de dióxido de carbono, pO2: presión parcial de oxígeno, HCO3-: Bicarbonato, SatO2: saturación de oxígeno, mmHg: milímetros de mercurio, mEq/l: miliequivalentes/litro, DE: Desviación estándar

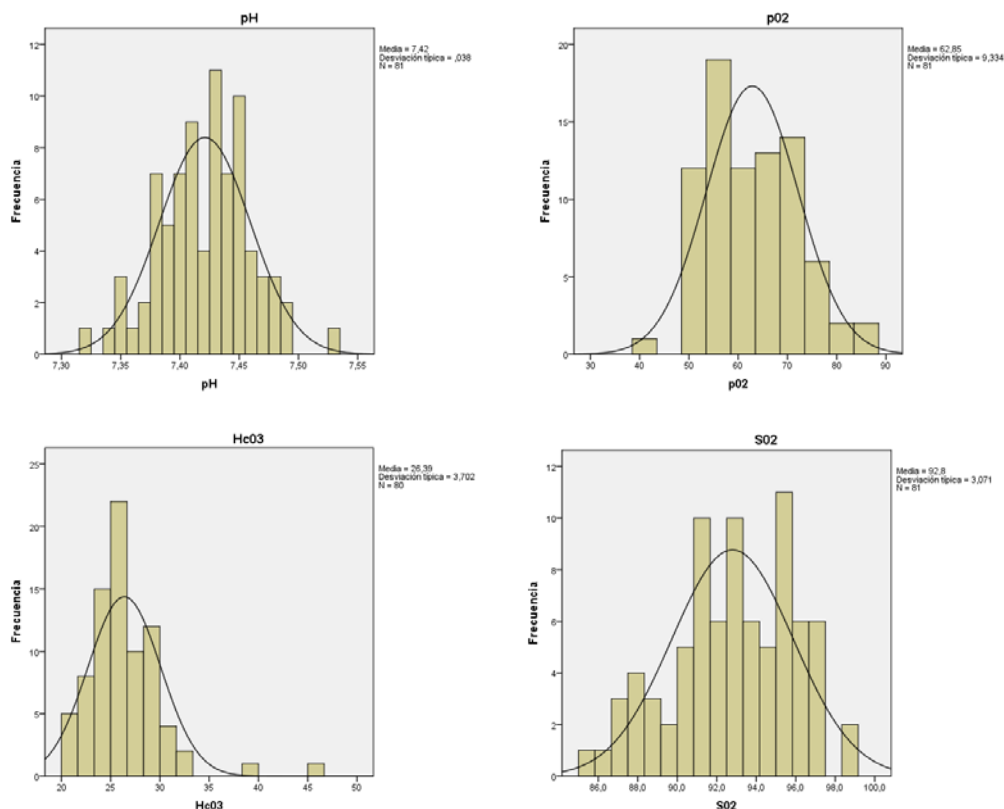


Figura 19. Representación gráfica de la distribución de las gasometrías

4.2.3. Evaluación del estado nutricional

El IMC medio era de $26,06 \pm 5,44$ kg /m². Trece pacientes presentaban un IMC menor de 20 kg/ m². De ellos, 5 eran mujeres (35,71%) y 9 varones (64,28%).

Se realizó impedanciometría a todos los pacientes para medir la masa libre de grasa. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 38 y Figura 20.

Se consideró desnutrición en los hombres cuando el IMLG era menor o igual de 16 kg /m² y en la mujer menor o igual de 15 kg /m². En nuestra muestra, 26 hombres (26,5%) y 6 mujeres (6,1%) se encontraban por debajo de estos valores.

RESULTADOS

Tabla 38. Datos del índice de masa libre de grasa.

Ítem	Rango	Estadístico: Media \pm DE
Índice masa libre de grasa (kg / m ²)	9-26,8	17,17 \pm 3,20

Kg: Kilogramo, m²: metro cuadrado, DE: Desviación estándar

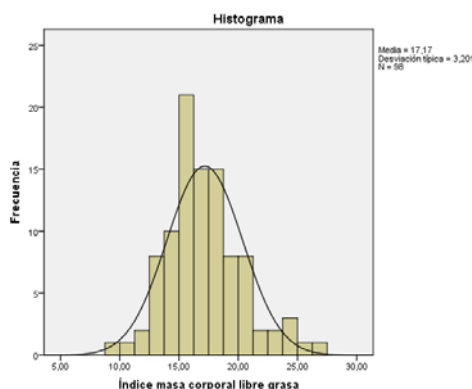


Figura 20. Distribución del índice masa libre de grasa obtenidos por impedancia

Se realizó una evaluación del estado nutricional mediante el cuestionario MNA. En la Tabla 39 y Figura 22 se exponen los puntos obtenidos por el cuestionario MNA. El estado nutricional mostró riesgo de malnutrición en el 33,7% de los pacientes y malnutrición en el 2%.

Tabla 39. Resultados cuestionario MNA

MNA	Número (%)	Estadístico: Media \pm DE
Puntos Encuesta Nutricional (rango)	13,5-30	
Estado nutricional:		
24-30 puntos (Estado nutricional normal)	63 (64,3)	23,95 \pm 3,63
17-23,5 (Riesgo de desnutrición)	33 (33,7)	
<17 (Desnutrición)	2 (2)	

DE: Desviación estándar

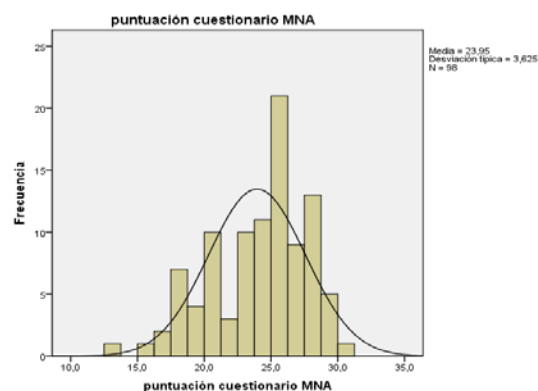


Figura 21. Representación gráfica de los resultados del cuestionario de estado nutricional

4.2.4. Parámetros analíticos

Se realizó en aquellos pacientes que dieron su consentimiento, una extracción de sangre, en fase estable de la enfermedad, para valorar varios parámetros analíticos que se detallan en la Tabla 40.

RESULTADOS

Tabla 40. Parámetros analíticos

Parámetro	Rango	Estadístico: Media ± DE
Hemoglobina (Hb) (g/dL)	9,7-20	14,32±1,70
Hematocrito (Hto) (%)	30,5-67,7	43,83±5,14
Leucocitos (miles/mm ³)	3690-24750	8436,13±3362,09
Linfocitos (miles/mm ³)	310-7960	2090,41±946,20
Linfocitos (%)	3,8-49,9	26,21±9,90
Eosinófilos (miles/mm ³)	0-860	206,19±164,09
Eosinófilos (%)	0-8,6	2,77±1,90
Neutrófilos (miles/mm ³)	8,7-19890	5174,36±2971,56
Neutrófilos (%)	39-5340	114,87±533,38
Plaquetas (miles/mm ³)	66-481000	234939,45±69280,14
VSG (ml/ h)	1-98	18,83±20,27
PCR (mg/dL)	0-5,4	0,65±0,86
Albumina (g/dL)	0,7-5,2	4,23±0,64
LDL (mg/dL)	64-246	143,66±39,38
HDL (mg/dL)	27-107	64,25±21,08
Colesterol Total (mg/dL)	93-314	193,03±38
Hb glicada (%)	4,9-9,8	5,68±0,83
Ferritina (ng/ml)	16-839	207,42±176,60
Hierro (ud/dL)	37-150	81,20±26,82
Fibrinógeno (mg/dL)	213-756	423,00±100,35

VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: Proteína C reactiva,
 LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad,
 g: gramo, dL: decilitro, mm³: milímetro cúbico, ml: mililitro, mg: miligramo,
 h: hora, ng: nanogramo, ud: unidad, DE: Desviación estándar

4.2.5. Evaluación de la fuerza de la musculatura de los miembros superiores o *handgrip strength*.

Se detalla en la Tabla 41A y 41B y Figura 22.

El 84,7% mostró una fuerza en la mano derecha normal o débil para su edad y del 89,8% en la mano izquierda.

Tabla 41A. Handgrip strength mano derecha

Ítem	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
Handgrip mano derecha			
Débil	20 (29,4)	8 (26,7)	28 (28,6)
Normal	37 (54,4)	18 (60)	55 (56,1)
Fuerte	11 (16,2)	4 (13,3)	15 (15,3)
Total	68	30	98

Tabla 41B. Handgrip strength mano izquierda

Ítem	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
Handgrip mano izquierda			
Débil	19 (27,9)	10 (33,3)	29 (29,6)
Normal	42 (61,8)	17 (56,7)	59 (60,2)
Fuerte	7 (10,3)	3 (10)	10 (10,2)
Total	68	30	98

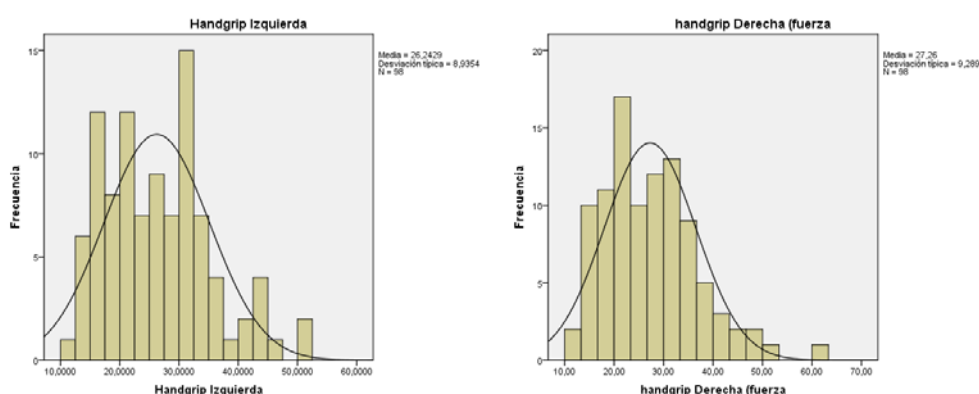


Figura 22. Representación gráfica del *handgrip strength*

4.2.6. Valoración de la capacidad de esfuerzo y actividad física

❖ Prueba de la marcha de los 6 minutos

En la Tabla 42 y Figura 23 se describen los valores obtenidos.

Tabla 42. Resultados de la Prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

Ítem	Rango	Estadístico: Media ± DE
6MWT (m) test marcha en metros	90-570	333,2±98,96

DE: Desviación estándar

RESULTADOS

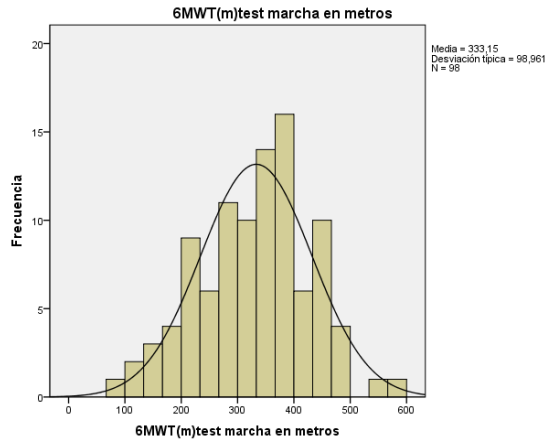


Figura 23. Prueba de la caminata de seis minutos (6MWT)

❖ Registro de la actividad física cotidiana mediante el podómetro.

En la Tabla 43 y Figura 24 se detallan los valores obtenidos.

Tabla 43. Registro de la actividad física con el podómetro.

Ítem	Rango	Estadístico: Media ± DE
Podómetro pasos en 7 días	535-18069	5225,73±3395,37

DE: Desviación estándar

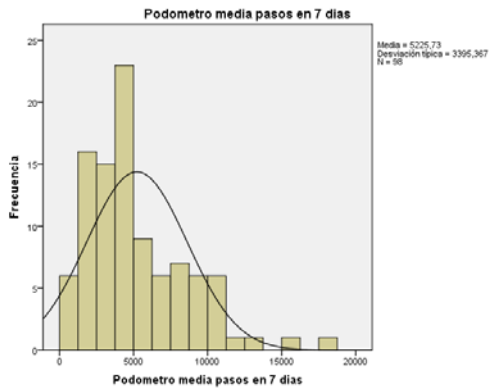


Figura 24. Distribución de los valores del podómetro

Clasificados los pacientes según el numero medio de pasos dados en un periodo de 7 días, obtuvimos un 61,2% de pacientes sedentarios (menos de 5000 pasos diarios), un 28,6% algo activos (entre 5001 y 9999 pasos diarios), un 6,1% de

pacientes activos (entre 10000 y 12499 pasos diarios) y un 4,1% de pacientes muy activos (mas de 12500 pasos diarios).

4.2.7. Resultados de las relaciones de las variables estudiadas

4.2.7.1. Relación entre actividad física, valorada por media de pasos, y características generales de la población.

Se observó una relación estadística negativa, entre la actividad diaria realizada y la edad, el grado de disnea, puntuación en los índices de BODE y COTE y resultados obtenidos en el cuestionario CAT y HAD para depresión (Figura 25). Es decir, los pacientes mas jóvenes, con un índice pronóstico de enfermedad leve, menos disnea, menos comorbilidades según el índice de COTE y menor repercusión en la calidad de vida y menos signos de enfermedad depresiva, son capaces de desarrollar más actividad física diaria.

Además no se encontraron diferencias según el IMC.

RESULTADOS

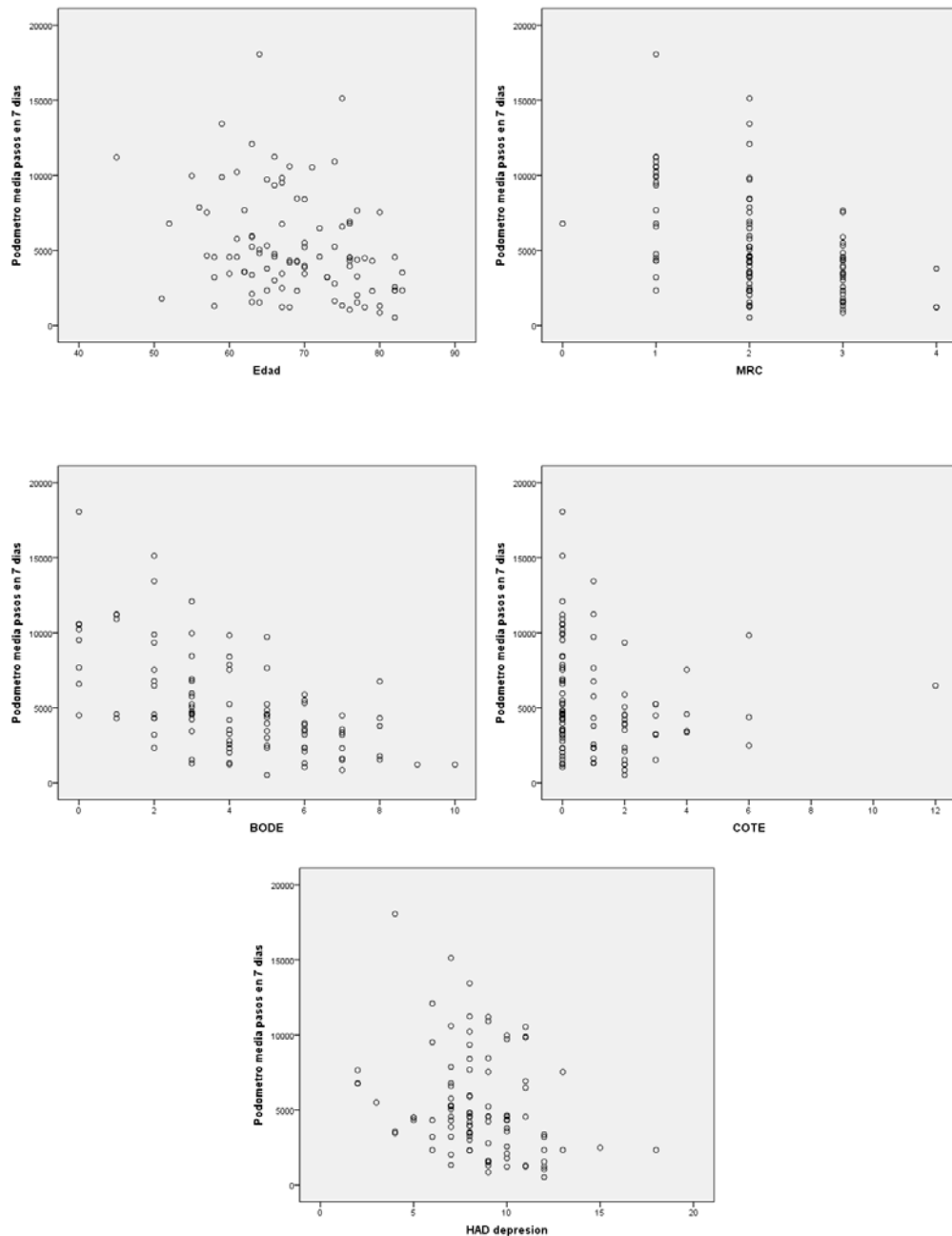


Figura 25. Relación entre la actividad física diaria con la edad, grado de disnea, índice de BODE y COTE, y cuestionario HAD depresión.

4.2.7.2. Relación entre actividad física diaria, valorada por media de pasos, test de la marcha y parámetros funcionales.

Se encontró asociación estadística ($p < 0,05$) entre el número de pasos medio diario (medido por podómetro) y el número de metros caminados en el test de la marcha de los seis minutos. Los pacientes con mejores resultados en el test de la

marcha, desarrollaban mayor actividad física, realizando un mayor número de pasos en la vida diaria.

Así mismo también se encontró asociación estadística significativa entre la actividad física diaria y los parámetros funcionales a excepción del cociente FEV_1/FVC , la FRC y la TLC como se muestra en la Tabla 44.

Tabla 44. Relación entre el podómetro y parámetros funcionales respiratorios

Podómetro media pasos en 7 días /Parámetro funcional respiratorio	FEV_1 ml	FEV_1 %	FVC ml	FVC %	FEV_1 /FVC	DLCO Mmol/min/Kpa	DLCO/VA Mmol/min/Kpa/L	TLC L	VR/ TLC %	FRC %
Valor p	,001	,001	,006	,000	,095	,000	,001	,808	,025	,297

FEV_1 : Volumen espirado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada, VR: volumen residual, FRC: Capacidad residual funcional, DLCO: Difusión de monóxido de carbono, VA: Volumen alveolar, TLC: Capacidad pulmonar total, VR: Volumen residual, min: minuto, ml: mililitro, mmol: milimol, Kpa: kilo Pascal, L: litro

Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la media de pasos realizada por hombres y la realizada por mujeres (Figura 26).

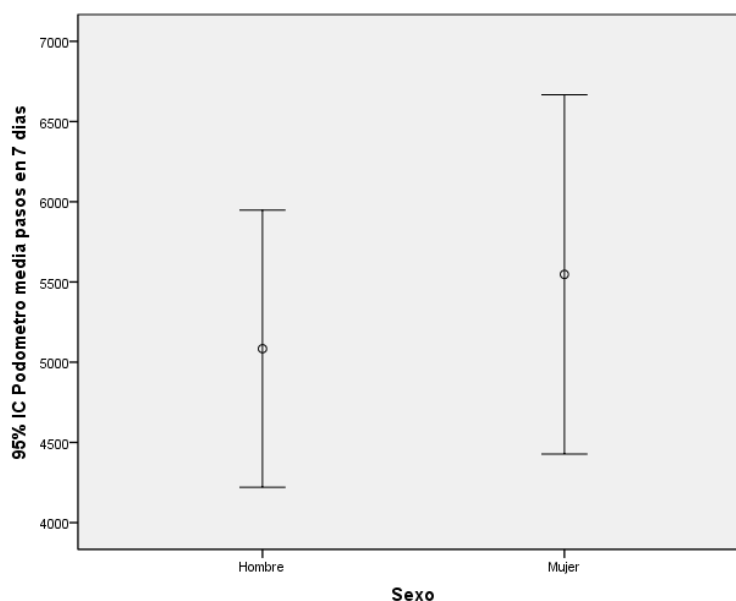


Figura 26. Diferencias estadísticas entre la media de pasos realizados por hombres y mujeres.

RESULTADOS

4.2.7.3. Relación entre actividad física diaria y fuerza en miembros superiores.

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), entre el número de pasos medio dado por cada paciente y la fuerza en miembros superiores medida mediante handgrip (Figura 27). Así mismo se obtuvo asociación entre el número de metros realizado en el test de la marcha y la fuerza (Figura 28). Es decir aquellos pacientes que son capaces de desarrollar un mayor grado de actividad física tienen más fuerza muscular en miembros superiores.

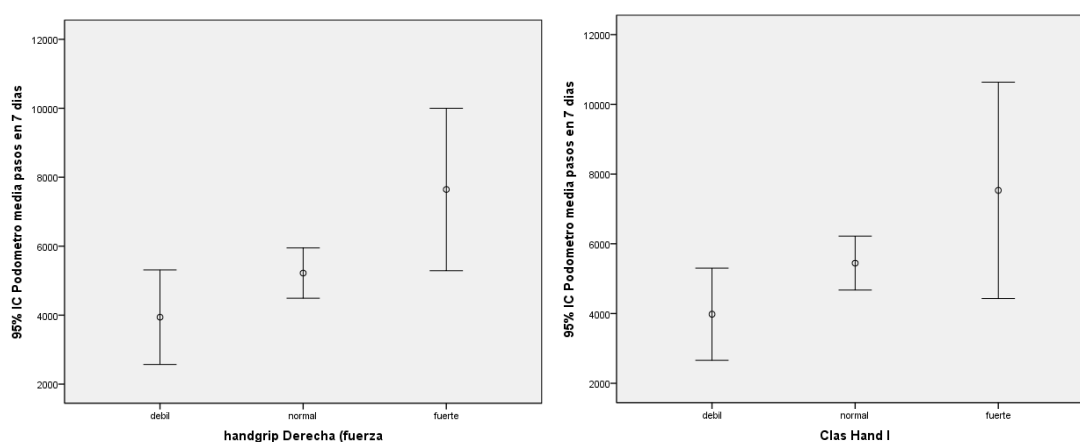


Figura 27. Relación entre actividad física diaria y fuerza en miembros superiores

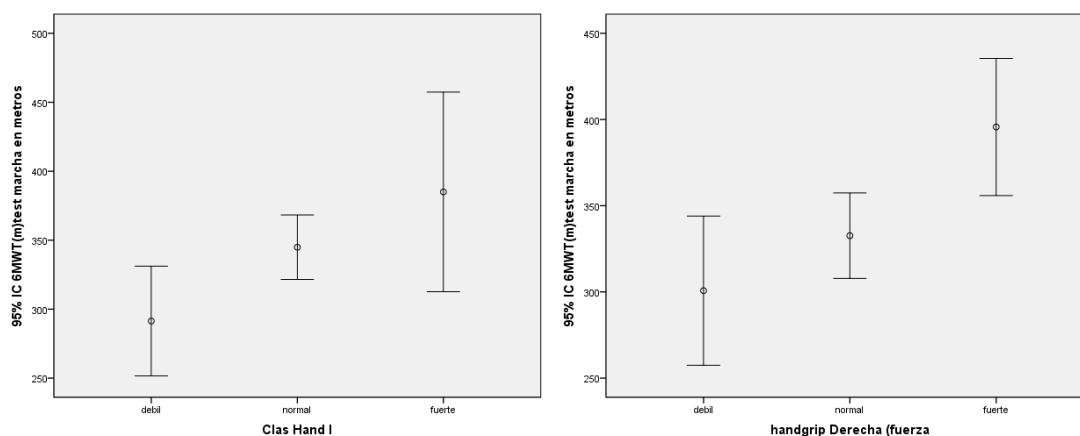


Figura 28. Asociación entre el número de metros realizado en el test de la marcha y la fuerza

4.2.7.4. Relación entre actividad física diaria, estado nutricional y parámetros analíticos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la actividad física, valorada mediante el número medio de pasos diario y el estado nutricional valorado por la encuesta MNA ni el índice de masa libre de grasa (Figura 29).

Tampoco hubo relación entre los resultados del test de la marcha y los parámetros nutricionales.

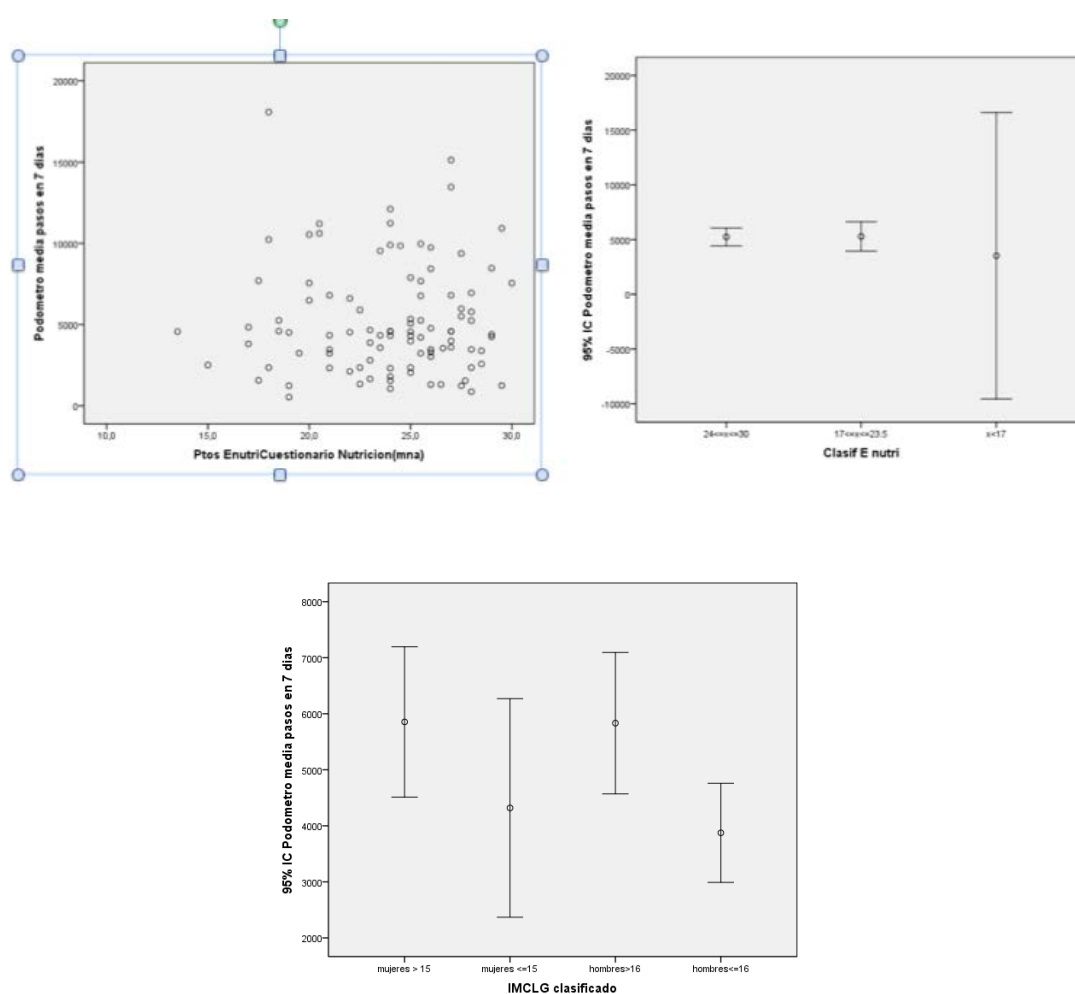


Figura 29. Relación entre actividad física y estado nutricional

Por otra parte hemos estudiado la relación de la actividad física con algunos parámetros analíticos, encontrándose asociación estadística positiva con los niveles de albumina, que de alguna manera es un indicador del estado nutricional. No se

RESULTADOS

obtuvo relación sin embargo con otros parámetros analíticos como la VSG, la hemoglobina glicosilada o el fibrinógeno pero si con la PCR.

4.2.7.5. Relación entre actividad física y clasificación fenotípica y visitas a urgencias o ingresos

Estudiando la actividad física según el fenotipo de EPOC, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas entre los fenotipos agudizador tipo enfisema o bronquitis crónica y fenotipo mixto y entre los fenotipos agudizador tipo enfisema y no agudizador (Figura 30).

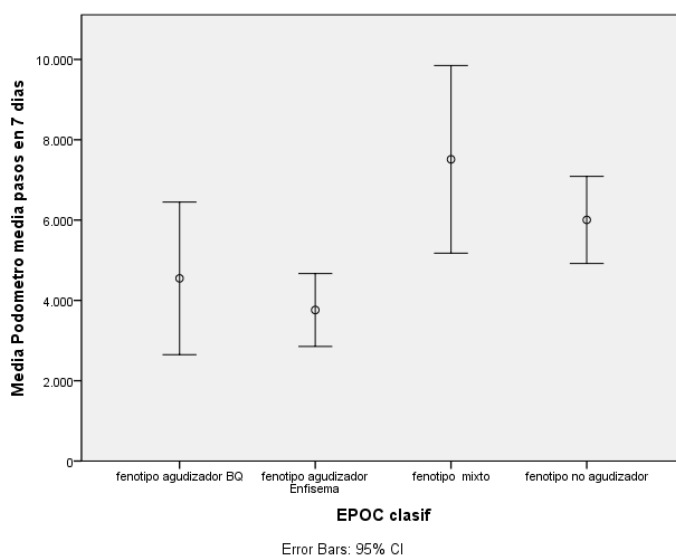


Figura 30. Relación entre actividad física y fenotipos de EPOC

Por otra parte también se ha visto que existe asociación estadística significativa entre la actividad física y el número de visitas a urgencias por AEPOC e ingresos hospitalarios, los más sedentarios agudizan o ingresan con mayor frecuencia.

4.2.7.6. Relación entre IMLG y características generales de la población

No se obtuvieron diferencias estadísticas si se clasificaban a los pacientes según el IMLG y sexo, y relacionándolo con la edad, y los índices de comorbilidad Charlson y COTE.

También se relacionó el IMLG según valor y sexo con el cuestionario HAD de ansiedad y depresión, obteniéndose solo diferencias significativas entre hombres y mujeres de IMLG menor o igual de 16 y 15 Kg/m² para la fracción de ansiedad del cuestionario.

No se obtuvieron diferencias significativas con el grado de disnea valorado por la escala MRC, el índice BODE, el cuestionario CAT.

Tabla 45. Clasificación de la población a estudio según IMLG y sexo

IMLG	Frecuencia (%)
Mujeres >15 Kg/ m ²	24 (24,5)
Mujeres ≤15 Kg/ m ²	6 (6,1)
Hombres >16 Kg/ m ²	42 (42,9)
Hombres ≤16 Kg/ m ²	26 (26,5)

IMLG: Índice de masa libre de grasa, Kg: Kilogramo,
m²: metro cuadrado

4.2.7.7. Relación entre el estado nutricional y fenotipos EPOC, visitas a urgencias e ingresos

No se observaron diferencias significativas entre el estado nutricional valorado por la puntuación del cuestionario MNA y el fenotipo de EPOC tal y como se muestra en la Figura 31 y tampoco existieron diferencias significativas con el IMLG.

RESULTADOS

Tampoco hubo diferencias entre la valoración nutricional con el cuestionario MNA o el índice de masa libre de grasa y el número de visitas a urgencias o ingresos por agudización.

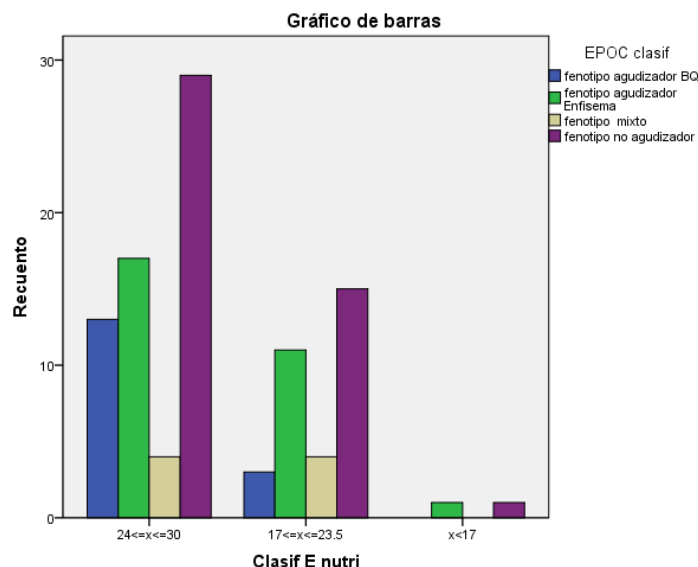


Figura 31. Relación entre el estado nutricional, valorado por el cuestionario MNA y fenotipos de EPOC

4.2.7.8. Relación entre el estado nutricional y la fuerza en miembros superiores

No existió relación entre el estado nutricional valorado por el cuestionario MNA o el IMLG con la fuerza en miembros superiores valorado por handgrip.

4.2.7.9. Relación entre el estado nutricional y parámetros analíticos

Cuando se estudió la posible asociación entre la clasificación nutricional obtenida mediante el cuestionario MNA y diferentes parámetros analíticos, sólo observamos asociación estadística significativa en el caso de la albumina y la VSG para los grupos con estado nutricional normal y desnutridos y en el caso del fibrinógeno comparando los grupos de estado nutricional normal y desnutridos y de riesgo nutricional y desnutrición. No se observaron diferencias con los niveles de albumina, PCR o Hb glicada.

Cuando se estudio la relación entre el IMLG estratificado según nivel y sexo y los diferentes parámetros analíticos se obtuvo diferencia significativa sólomente al comparar el grupo de hombres con IMLG por encima de 16 kg/m² con el grupo de IMLG menor igual de 16 kg/m² con la hemoglobina glicada y el colesterol total.

4.2.7.10. Relación entre fuerza y parámetros analítico

Cuando se estudió la relación entre la fuerza en ambos miembros superiores y los diferentes parámetros analíticos, se observó asociación estadística entre el valor de la albumina y la VSG para los grupos débil y de fuerza normal en ambos miembros superiores.

En la Tabla 46 se resumen los datos de significación de todas estas variables.

RESULTADOS

Tabla 46. Valores de significación de las variables estudiadas

Variable correlación	Valor de p Significación p<0,05
Podómetro/ Fenotipos de EPOC	0,002
Podómetro/ Handgrip fuerza mano derecha derecha	0,002
Podómetro/ Handgrip fuerza mano izquierda izquierda	0,006
Podómetro/ BODE	0,001
Podómetro/ CAT	0,001
Podómetro/ IMLG	0,412
Podómetro/FEV ₁ (ml)	0,001
Podómetro/FEV ₁ (%)	0,001
Podómetro/FVC (ml)	0,006
Podómetro/FVC ₁ (%)	0,000
Podómetro/FEV ₁ /FVC	0,095
Podómetro/DLCO	0,000
Podómetro/DLCO/VA	0,001
Podómetro/TLC	0,808
Podómetro/RV/TLC	0,025
Podómetro/FRC%	0,297
Podómetro/visitas urgencias	0,011
Podómetro /ingresos	0,047
IMLG/edad	0,161
IMLG/6MWT	0,397
IMLG/I. Charlson	0,328
IMLG/I. COTE	0,207
IMLG/HAD ansiedad	0,021
IMLG/HAD depresion	0,845
IMLG/BODE	0,222
IMLG/MRC	0,101
IMLG /CAT	0,291
IMLG/Fenotipos EPOC	0,06
IMLG/albumina	0,511
IMLG/PCR	0,305
IMLG/Fibrinogeno	0,553
IMLG/ Hb glicada	0,006
IMLG/colesterol total	0,015
Visitas a urgencias/MNA	0,357
Ingresos/MNA	0,529
Índice de Charlson/ Fenotipos de EPOC	0,257
VSG / MNA	0,077
PCR/ MNA	0,877
Albumina/ MNA	0,036
Hb glicada/ MNA	0,416
Fibrinogeno/ MNA	0,055
Albumina/ Handgrip derecha	0,025
Albumina/ Handgrip izquierda	0,007
6MWT/ MNA	0,259
6MWT/ Handgrip derecha	0,012
6MWT/ Handgrip izquierda	0,011
Visitas urgencias/ MNA	0,617
Ingresos/ MNA	0,718
IMC / MNA	0,467

IMLG: índice de masa libre de grasa, BODE: Body mass index, obstruction, dyspnea exercise, 6MWT: Prueba de la caminata de seis minutos, ml: mililitro, HAD: Hospital anxiety and depression scale, CAT: COPD Assessment Test, Hb: Hemoglobina, VSG: Velocidad de sedimentación globular, MNA: Cuestionario Minimal Nutritional Assessment, FEV₁: Volumen espirado en el primer segundo, FVC: Capacidad vital forzada; VR: volumen residual, FRC: Capacidad residual funcional, DLCO: Difusión de monóxido de carbono, VA: Volumen alveolar, TLC: Capacidad pulmonar total, VR: Volumen residual, mMRC: escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica

5. DISCUSIÓN

5.1. Aspectos generales de la muestra

5.1.1. Características de la población

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada tanto en España como algunos otros países como EEUU (Martínez CH *et al*, 2016). En España, la EPOC afecta a alrededor del 9% de la población adulta entre los 40 y los 70 años de edad, representa la cuarta causa de hospitalización y muerte en este grupo de edad (Peña VS *et al*, 2000; *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2002). Es necesaria una visión holística de la EPOC valorando las dimensiones pronósticas y sus interrelaciones como se muestra en el esquema de Soler Cataluña y Martínez García (2007). Además, es necesario estandarizar las estrategias a realizar y tener una buena práctica clínica debido a la variabilidad que se ha encontrado en las consultas de EPOC (Calle Rubio M *et al*, 2017).

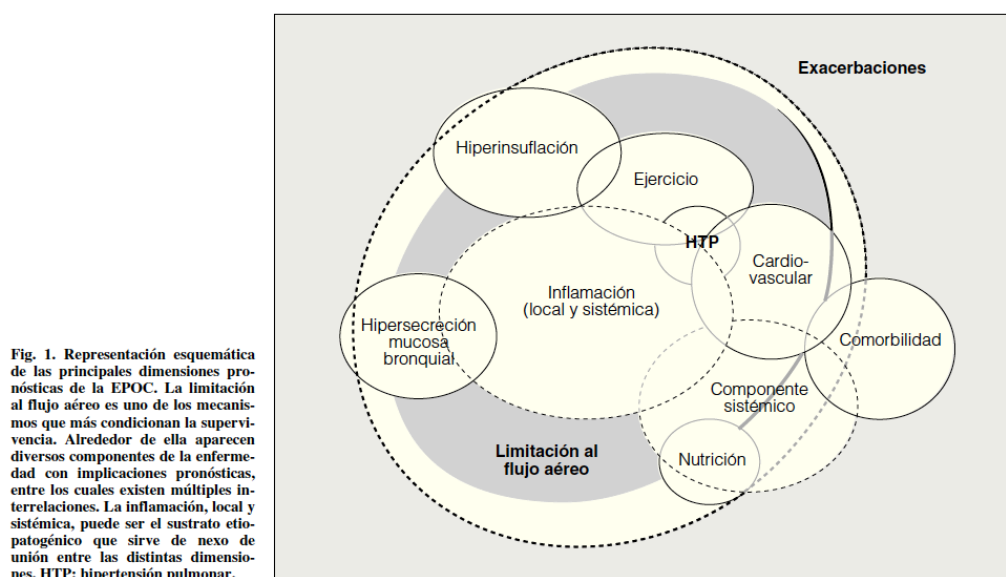


Figura 32. Visión holística de la EPOC. (Tomado de: Soler Cataluña JJ y Martínez García MA, 2007)

De los datos de las Consultas monográficas de EPOC en nuestro Hospital, se extrae que el 32,5% son mujeres, proporción que se mantiene en el presente estudio que incluye un 30,6% de mujeres. La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada, y más aún entre la población femenina. En las mujeres la EPOC, tiene unas características propias en cuanto a patrón de presentación, evolución de la

DISCUSIÓN

enfermedad y también se encuentran algunas diferencias en las comorbilidades encontradas en las mujeres respecto a los hombres; esto está en relación a determinadas condiciones de la fisiología y metabolismo femeninos que la hacen más susceptible a los factores nocivos como el tabaco. Mujeres con EPOC muestran más datos de daño muscular que los hombres (Ausín P *et al*, 2016). Se ha demostrado en estudios realizados en animales, que los estrógenos pueden aumentar la expresión del citocromo P450 (CYP) que participa de forma directa en el metabolismo de algunos componentes del humo del tabaco. La activación de estos compuestos por parte del CYP produce sustancias nocivas tóxicas y carcinogénicas a nivel pulmonar (Cohen SB *et al*, 2007). Sin embargo a pesar de ello, en nuestra población no se obtuvieron diferencias significativas por sexo en relación a las comorbilidades valoradas en el índice de Charlson.

En la muestra estudiada el IMC medio fue de $26,0 \pm 15,4$ kg/m², lo que indica sobrepeso que pudiera estar en relación a una mayoría de pacientes con fenotipo no agudizador en la muestra.

Como se ha visto en los últimos años, la forma más útil de predecir la mortalidad es el empleo de índices multicomponente, ya que la EPOC es una enfermedad muy heterogénea, y los datos basados en un único parámetro como el FEV₁, no permiten estratificar a los pacientes de forma fiable. Las guías recomiendan la utilización del índice de BODE (GEsEPOC 2014, Celli BR *et al*, 2004; Puhan MA *et al*, 2009).

Nuestros pacientes tenían un BODE medio de $4,0 \pm 2,3$ lo que indica un pronóstico grave de la enfermedad.

Estratificados los pacientes de la muestra en grupos de gravedad según el índice de BODE, se vio que aquellos con puntuación menos favorable desarrollaban menor grado de actividad física medida por el podómetro y aquellos con mejor resultado en el BODE desarrollaban mayor actividad física, con significación estadística.

5.1.2. Clasificación fenotípica

El fenotipo no agudizador es el más frecuente en las consultas monográficas de nuestro centro (61%), lo mismo que en la muestra analizada (45,9%), seguido del fenotipo agudizador tipo enfisema (29,6%). La caracterización fenotípica es importante a la hora de establecer un tratamiento diferenciado así como para identificar pacientes con diferente mortalidad (GEsEPOC, 2014). En cuanto al patrón de comorbilidades presentadas por los diferentes fenotipos, no mostró diferencia estadísticamente significativa.

5.1.3. Tratamiento habitual

La mayoría de los pacientes estaban siendo tratados con una combinación de LABA y corticosteroide inhalado (66,3%) a pesar de ser fenotipos no agudizadores, lo que podría explicarse, bien porque se trata de una población con un grado de obstrucción medio moderado-grave (FEV_1 medio de $42,7\% \pm 15,2$), o bien tratarse de una muestra extraída de una consulta monográfica de ámbito hospitalario donde recalán aquellos pacientes de más difícil manejo, con mayores tasas de agudización.

5.1.4. Comorbilidades

La presencia de comorbilidades influye de forma importante en la morbimortalidad de la EPOC, a su vez la EPOC tiene efectos extrapulmonares que pueden contribuir a su severidad (Rabe KF *et al*, 2007). Algunas comorbilidades son bien conocidas como las alteraciones cardiovasculares, musculoesqueléticas, metabólicas y mentales (Barnes PJ *et al*, 2009; Magnussen H y Watz H, 2009). Otras condiciones extrapulmonares han sido menos estudiadas como es el caso de la malnutrición, pérdida muscular, capacidad reducida para el ejercicio físico, el grado de disnea o los síntomas depresivos (Waschki B *et al*, 2011). En general, estas manifestaciones extrapulmonares se han denominado en conjunto “*efectos sistémicos de la EPOC*” (Agustí AG *et al*, 2003).

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, la puntuación media del índice de Charlson fue de $2,7 \pm 2,5$, siendo los problemas cardiovasculares lo más frecuentemente encontrado (10,2% ICC, 6,1% antecedentes de enfermedad coronaria, 4,1% FA o flutter). El estudio de García Olmos *et al* (2013), realizado en la Comunidad de Madrid sobre una población de casi 200.000 personas, observó que la prevalencia de ICC, enfermedad hepática crónica, arteriosclerosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, ansiedad/depresión, arritmias y obesidad, era 10 veces mayor de lo esperado en pacientes con EPOC.

Nosotros hemos utilizado el índice de Charlson como método para cuantificar las comorbilidades, ya que se considera un índice predictor independiente de mortalidad, además aplicamos el índice de COTE porque incluye enfermedades concomitantes frecuentes en los pacientes EPOC (Divo M *et al*, 2012). En nuestra muestra la media de puntuación en el índice de COTE fue de $1,1 \pm 1,8$. Solo se encontró asociación estadística entre el índice de COTE y la actividad física valorada por el número medio de pasos, lo que podría indicar una mayor utilidad del índice de COTE frente al índice de Charlson para valorar la comorbilidad en los pacientes con EPOC.

5.1.5. Parámetros analíticos

Se sabe que como consecuencia del humo del tabaco, se produce un estado de inflamación del parénquima pulmonar con presencia de leucocitos, neutrófilos, y macrófagos (Davis BB *et al*, 2013). En otro estudio (Lahousse L *et al*, 2012), se observó que el uso de estatinas durante más de 2 años reducía la mortalidad en un 78% en los pacientes con un nivel de PCR de alta sensibilidad superior a 3 mg/l. Estos resultados apoyan la hipótesis de la vía inflamatoria para explicar el efecto de las estatinas. Marcadores de estrés oxidativo en suero como carbonilproteínas, malondialdehído o 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina se elevan significativamente en la EPOC mientras disminuyen los relacionados con la capacidad antioxidativa total (Jiang XL *et al*, 2017). Otros biomarcadores en suero como los implicados en la remodelación del colágeno pueden ser útiles en el pronóstico de la EPOC (Sand JM *et al*, 2016). En nuestra serie, la PCR media era de $0,6 \text{ mg/l} \pm 0,8$ y un 39,8% de los

pacientes tomaban estatinas. También analizamos el fibrinógeno como posible marcador de estado de inflamación, el valor medio encontrada fue $423 \pm 100,3$ mg/dL. Parece que este estado de inflamación sistémica puede tener relación con la presencia de algunas comorbilidades presentes en los pacientes EPOC tal como han mostrado algunos estudios. Estudios realizados con PCR de alta sensibilidad (Dahl M *et al*, 2007; Man SF *et al*, 2006) y adiponectina (Kistorp C *et al*, 2005; Ohashi N *et al*, 2008; Schnabel R *et al*, 2008; Wannamethee SG *et al*, 2007) valorando el estado de inflamación sistémica en la EPOC y su posible relación con la presencia de comorbilidades no han arrojado resultados claros. Ferrari R *et al* (2015), fue el primero en estudiar la relación entre marcadores inflamatorios (PCR y TNF-alfa) y fuerza muscular en miembros superiores en pacientes con EPOC.

5.1.6. Visitas a urgencias e ingresos por AEPOC

En la muestra estudiada, la media de visitas a urgencias e ingresos por agudización en el año previo fue $0,8 \pm 1,1$ y $0,3 \pm 0,5$ respectivamente. Estos episodios estaban en relación inversa a la actividad física desarrollada por los pacientes siendo esta asociación estadísticamente significativa, es decir que aquellos pacientes más agudizadores o ingresadores tenían un nivel mayor de inactividad. Sin embargo no se encontró asociación entre las visitas a urgencias e ingresos hospitalarios y el estado nutricional, valorado este por el cuestionario MNA, y el índice de masa libre de grasa obtenido por impedanciometría.

5.2. Capacidad de esfuerzo, fuerza y actividad física en pacientes EPOC

La capacidad para realizar ejercicio de los pacientes con EPOC puede verse afectada por diversos factores como la ventilación, el intercambio gaseoso, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y los propios síntomas de la enfermedad (Soler Cataluña JJ y Martínez García MA, 2007).

En nuestro estudio se obtuvo relación estadística significativa entre la actividad física, valorada por la media de pasos realizados en un periodo de 7 días, y la fuerza en los miembros superiores medida por el *handgrip* tanto en el grupo con

DISCUSIÓN

fuerza en miembros superiores normal como superior a la correspondiente por edad. Eso traduce que aquellos pacientes con mayor fuerza muscular en miembros superiores sean capaces de desarrollar más actividad física diaria y deambular mejor. Esto apoyaría la necesidad de realizar la rehabilitación física que incluya entrenamiento tanto de miembros superiores como inferiores, que favorecería una mayor capacidad de esfuerzo. La actividad física es un predictor importante de mortalidad no sólo en pacientes sanos sino que también en pacientes con enfermedades crónicas como la EPOC en los que la actividad física está condicionada por limitaciones pulmonares (Garcia-Rio F *et al*, 2009; Watz H *et al*, 2009; Walker PP *et al*, 2008) y efectos extrapulmonares (Watz H *et al*, 2008).

Dentro de los parámetros de función pulmonar se obtuvo significación estadística entre el FEV₁ y la DLCO y la media de pasos diarios. A mejor función pulmonar más capacidad para desarrollar actividad física. Fumar y un EPOC temprano tienen un efecto negativo sobre la composición de la masa, la capacidad de ejercicio y el estado de salud (Caram LM *et al*, 2016).

Complejos procesos fisiológicos todavía no bien entendidos como alteraciones en los circuitos moleculares y celulares influyen en la capacidad para la actividad física y la supervivencia (Waschki B *et al*, 2011).

El estudio de la mortalidad no fue objeto del presente trabajo pero si se valoró el pronóstico de supervivencia mediante el índice BODE. Entre los pacientes estudiados, los que desarrollaban mayor actividad física también presentaron mejores resultados en el cuestionario CAT y en el HAD depresión, con significación estadística. En el estudio de Biswas D *et al* (2017), usando un cuestionario para depresión (*Hamilton depression rating scale*) y para la ansiedad (*State Trait Anxiety Inventory*), encuentra alta prevalencia de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC. Sin embargo, estos pacientes obtienen el mismo resultado en el test de la marcha en cuanto a la distancia recorrida, si bien los pacientes con más síntomas de depresión o ansiedad manifiestan mayor grado de disnea al final del test. En una de las últimas revisiones de la Cochrane (Usmani ZA *et al*, 2017), solo se encontró baja

evidencia de que las terapias psicológicas fueran eficaces para las personas con EPOC y ansiedad.

Según un estudio realizado en 2006 (García-Aymerich J *et al*, 2006), donde la actividad física fue valorada mediante un cuestionario, los pacientes que desarrollan mayor actividad física tenían menos riesgo de mortalidad; si bien es cierto que la aplicación de un cuestionario para valorar la actividad física puede dar lugar a sesgos (Waschki B *et al*, 2011), ya que sobreestiman la cantidad de actividad física (Lichtman SW *et al*, 1992). En un estudio (Sievi NA *et al*, 2017), se vio que los cuestionarios sobreestiman la actividad en un factor de 2,2 veces frente al acelerómetro. Los cuestionarios parecen más apropiados para estimaciones de grupo que a nivel individual (Pitta F *et al*, 2006a). Otros sistemas como sensores de movimiento son más objetivos y dan una estimación más precisa, individualizada y detallada (Pitta F *et al*, 2005, 2006; Watz H *et al*, 2009). Los acelerómetros son más sensibles para ver diferencias inducidas por las exacerbaciones (Pitta F *et al*, 2006b) o la rehabilitación (Steele BG *et al*, 2003). Pocos estudios hay que evalúen el valor pronóstico de la actividad física diaria (García-Río F *et al*, 2012). El valor de medir la actividad física como predictor de mortalidad es incierto (Waschki B *et al*, 2011).

Waschki *et al* en un estudio de 2011 (Waschki B *et al*, 2011), encuentra fuerte relación y valor predictivo de mortalidad a la actividad física de modo que por cada 0,14 disminuciones en el nivel de actividad física (unas 200-250 kilocalorías de gasto energético diario), el riesgo relativo de muerte se doblaba. Este estudio puede tener como sesgo el incluir pacientes con EPOC leve y poco deterioro físico.

La actividad física se puede establecer como la proporción entre el gasto energético diario frente al nocturno (García-Río F *et al*, 2012). Los acelerómetros son más precisos en la estimación de los movimientos del cuerpo que en la del gasto energético, sobre todo en los que caminan despacio (Pitta F *et al*, 2006a).

En nuestra población a estudio, la actividad física se valoró mediante la media de pasos realizados durante un periodo de 7 días medidos por un podómetro. Este es un método barato, fiable y fácil de realizar y puede medir los requerimientos

DISCUSIÓN

energéticos aunque es importante el juicio clínico para evaluar el estado nutricional y para dar un tratamiento nutricional (Farooqui N *et al*, 2015). Clasificamos a los pacientes en sedentarios, algo activos, activos y muy activos en función del número de pasos. La mayoría de los pacientes, un 61,2%, eran sedentarios.

Los pacientes con fenotipo mixto eran los menos sedentarios comparados con los agudizadores, con significación estadística. También se encontraron diferencias al comparar el fenotipo agudizador tipo enfisema con el fenotipo no agudizador en el sentido de que este último desarrollaba mayor actividad física.

Hubo también relación estadística significativa entre la actividad física y la fuerza medida por el *handgrip* tanto en la mano derecha como la izquierda, de modo que aquellos con menor fuerza deambulaban menos y tenían peor pronóstico.

En el estudio de García-Rio F *et al* (2012), la actividad física diaria fue un factor pronóstico independiente de hospitalización debida a exacerbaciones severas y mortalidad. Y en el estudio de Furlanetto KC *et al* (2017) fue un factor independiente predictor de mortalidad.

La estimación de la actividad física, al ser un método sensible, puede ser clave para ver la evolución de los programas de rehabilitación y el automanejo de los pacientes con EPOC. Pero es necesario buscar buenas evidencias de estas recomendaciones como se ha realizado en las guías australiana y de Nueva Zelanda (Alison JA *et al*, 2017).

La inactividad física parece más una causa que una consecuencia de las exacerbaciones y está asociada con el número anual de las mismas.

En un estudio, periodos de actividad física de dos horas por semana se asociaron a más altos niveles de hospitalización en el siguiente año (Benzo RP *et al*, 2010). Otro estudio previo con seguimiento a 12 años asocia mayor riesgo de ingreso a los muy bajos niveles de actividad física (Garcia-Aymerich J *et al*, 2006); el

estudio de García-Rio F *et al* (2012) no encuentra que esto estuviese relacionado con el deterioro anual de la función pulmonar.

Bajo la relación entre la inactividad física y la mortalidad, subyacen situaciones como el desarrollo de comorbilidades que limitan la tolerancia al ejercicio o puedan promover la aparición de exacerbaciones severas (Booth FW *et al*, 2006).

La inactividad física produce una disminución de la densidad mitocondrial, con debilidad muscular e intolerancia al ejercicio (Steiner MC y Morgan MD, 2001).

Otros factores que limitan la actividad física serían que al decrecer la expresión de la sintasa del óxido nítrico con disminución de los niveles de enzimas antioxidantes se produce broncoconstricción; el sedentarismo que desregula la expresión génica del receptor β_2 -adrenérgico; reducción de la actividad citotóxica contra las células infectadas por virus y disminución la actividad de los macrófagos así como la capacidad de presentación antigénica lo que da lugar a mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias. Por el contrario el ejercicio físico promueve mayor eficiencia en la liberación de oxígeno a los músculos respiratorios mejorando su capacidad oxidativa, con lo que se toleran mejor las exacerbaciones. (García-Rio F *et al*, 2012).

El tiempo de resistencia parece que es lo que mejor se correlaciona con la tolerancia al ejercicio y responde a los broncodilatadores y a la rehabilitación (Vivodtzev I *et al*, 2011). El ciclo del test de resistencia es más sensible para detectar mejoras en la tolerancia al ejercicio tras rehabilitación pulmonar y se correlaciona mejor con el estado de salud (Puente-Maestu L *et al*, 2009).

Dentro de las determinaciones que tienen buena discriminación y por tanto son consideradas predictoras de mortalidad, están el test de la marcha de 6 minutos, el FEV₁ y la proporción capacidad inspiratoria/ capacidad pulmonar total (Casanova C *et al*, 2005; Oga T *et al*, 2003), también la obstrucción aérea, la hiperinsuflación y la capacidad de ejercicio funcional (*functional exercise capacity*)

DISCUSIÓN

son variables fisiológicas relacionadas a la actividad física en estos pacientes (García-Río F *et al*, 2012).

La prueba de la marcha de 6 minutos, es una prueba de esfuerzo submáximo que refleja bien la actividad física diaria (Soler Cataluña JJ y Martínez García MA, 2007) y es buen predictor de mortalidad (Pinto-Plata VM *et al*, 2004; Celli BR *et al*, 2004; López Varela MV *et al*, 2006) y que tiene buen acuerdo entre diferentes evaluadores (Labadessa IG *et al*, 2016). Se estima una mortalidad superior al 80% al año en aquellos que recorren menos de 100 metros en la prueba del test de la marcha, por ello esta prueba fue incorporada al BODE. Recientes incorporaciones son el test del minuto de sentarse-ponerse de pie (*1-min sit-to-stand test* o STS) que se correlaciona bien con el test de la marcha (Crook S *et al*, 2017) y que puede medir también la rehabilitación pulmonar (Vaidya T *et al*, 2016).

La media de metros recorridos en el test de la marcha en nuestro estudio fue de 333 metros; según el estudio ECLIPSE un número de metros menor de 334 y 350 indican respectivamente mayor riesgo de muerte y hospitalización (Vestbo J *et al*, 2008).). Además, mediante el test de la marcha se puede predecir y detectar la hipertensión pulmonar cuando la saturación de oxígeno periférico basal desciende por debajo de 89% (Oki Y *et al*, 2016).

En la población estudiada, el número de metros recorridos en el test de los 6 minutos se asoció de forma significativa al número de pasos medio medidos por el podómetro en un periodo de 7 días, y también con la fuerza de los miembros superiores medida con el *handgrip*. No se encontró sin embargo relación con el estado nutricional ni con el índice de masa libre de grasa.

La buena correlación entre el test del *handgrip* con el número de pasos medidos por podómetro y el test de la marcha que encontramos en nuestro estudio, nos lleva a pensar en la prueba de *handgrip*, fácil de realizar en la consulta sin gran consumo de tiempo, como de utilidad en el seguimiento de los pacientes valorando posibles cambios en su evolución que alertaran la necesidad de adelantar el test de la marcha.

La relación entre actividad física y estado nutricional, medido por el cuestionario MNA en nuestro estudio, no fue significativa ni tampoco la actividad física realizada y el IMLG por impedancia, ni con el test de la marcha. Así, parece que a mejor estado nutricional no encontramos mejores resultados en el test de la marcha ni mayor número de pasos reflejados en el podómetro. Al contrario, Luo Y *et al* (2016) encuentra que los pacientes con menor IMLG obtienen peor resultado en el test de la marcha. Otros estudios (Matsamura T *et al*, 2015) que utiliza el cuestionario *Geriatric Nutritional Risk Index* en pacientes ancianos con EPOC y lo compara con los resultados del test de la marcha de los 6 minutos, encuentra que los pacientes con peor puntuación en este cuestionario también muestran peor resultado en el test de la marcha.

Hoy en día se cuenta con dispositivos como los teléfonos móviles que facilitan mediante distintas aplicaciones la estimación de la actividad física del sujeto, estos dispositivos suelen ser bien recibidos por los pacientes (Bartlett YK *et al*, 2017) y nos alertan de aquellos en riesgo de sedentarismo para poder incentivar el ejercicio físico a través de su inclusión en programas domiciliarios y programas de entrenamiento o rehabilitación.

5.3. Estado nutricional en pacientes EPOC.

Hay pocos estudios sobre los problemas alimentarios en la EPOC, a pesar del severo impacto que tiene la ingesta energética y de nutrientes y el IMLG (Grönberg AM *et al*, 2005). Está claro que es necesario generar buenas evidencias sobre la prevalencia de la malnutrición en la EPOC que no existen en estos momentos (Sehgal IS *et al*, 2017). A pesar de la alta prevalencia de pérdida de peso en la EPOC, la Guía GOLD 2011 no incluye ningún índice para medir el estado nutricional (Luo Y *et al*, 2016). Además hay pocos estudios sobre el manejo nutricional de las enfermedades respiratorias (Berthon BS y Wood LG, 2015). Recientemente, la *Task Force* de la *European Respiratory Society*, identificó fenotipos metabólicos de EPOC según su perfil de riesgo nutricional; concluye que la intervención nutricional es importante en estos pacientes y sobretodo cuando se combina con programas de ejercicio (Schols AM *et al*, 2014). El bajo peso corporal asociado a debilidad muscular y

DISCUSIÓN

osteoporosis constituye un problema de primer orden y se considera factor de riesgo mayor de mortalidad en la EPOC (Arora NS y Rochester DF, 1982; Incalzi RA *et al* 2000; Landbo C *et al*, 1999).

Se calcula que hasta un 20-30% de los pacientes con EPOC avanzada presentan bajo peso corporal ($IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$) (Chailleux E *et al*, 2003; Gray-Donald K *et al*, 1996) y en algún estudio la pérdida de más de una unidad de IMC (unos 3,8 kg) se asocia a un riesgo relativo de muerte de 2,14 (Prescott *et al*, 1999). Estudios realizados en España, estiman una pérdida de entre un 4-7% del IMC (Soler JJ *et al*, 2004; Coronell C *et al*, 2002). Analizando la composición corporal, hasta el 62% de los pacientes con peso corporal normal y hasta el 20,7% de aquellos con sobrepeso pueden tener depleción muscular (Soler Cataluña JJ y Martínez García MA, 2007).

En pacientes con EPOC moderada-grave en quienes se evaluó la composición corporal mediante bioimpedancia, se encontró mayor mortalidad en aquellos con menor masa libre de grasa (Schols AMWJ *et al*, 2005; Vestbo J *et al*, 2006). El análisis mediante bioimpedancia bioeléctrica multifrecuencia es útil para evaluar la composición corporal y el estado nutricional, y puede dar información de la integridad celular y la calidad muscular (de Blasio F *et al*, 2016).

Existen otros métodos para analizar la composición corporal, como son la hidrodensitometría, considerada patrón oro (Trujillo EB *et al*, 2001) y la absorciometría dual de energía de rayos X.

En nuestra muestra el método empleado fue la bioimpedancia, de la que se ha visto que posee alta sensibilidad y precisión y que muestra buena concordancia con la hidrodensitometría. En comparación con la absorciometría, la bioimpedancia puede subestimar la masa libre de grasa, pero el inconveniente de la absorciometría es su elevado coste y la radiación acumulada. (Khort WM, 1995).

En relación con la composición corporal medida por bioimpedancia encontramos, menor índice de masa libre de grasa en los pacientes con mayor índice

de masa corporal, no hubo, sin embargo, relación entre el IMLG y el número de ingresos o vistas a urgencias por agudización.

En la población estudiada el IMC era menor cuanto peor era la función pulmonar, especialmente en el subgrupo de pacientes con un FEV₁ por debajo de 50%. No hubo relación estadística entre el IMC y la actividad física ni con el estado nutricional valorado por el cuestionario MNA.

El estudio de Martínez-Llorens JM *et al* (2004) encuentra asociación entre hospitalización, función muscular global y la composición corporal. Es preferible utilizar la bioimpedancia que el IMC u otras variables antropométricas ya que informa sobre la composición de los diferentes compartimentos corporales.

Se agruparon los pacientes según sexo y mayor o menor IMLG, el corte se estableció en 15 kg/m² para las mujeres y 16 kg/m² para los hombres, observándose que los hombres con IMLG menor o igual a 16 kg/m² tenían niveles más bajos de albumina y colesterol. En dos estudios previos, no se encontraron diferencias entre sexo e IMLG (Kyle UG *et al*, 1998; Steiner MC *et al*, 2002) y en otro si (Engelen MP *et al*, 1998). En el estudio de Lou Y *et al* (2016), los pacientes con un IMLG más bajo tenían más edad, presentaban más exacerbaciones, peor función pulmonar, peor test de la marcha, menos fuerza inspiratoria y más disnea. Un IMLG bajo era más frecuente en el fenotipo enfisema y en el mixto. En nuestra serie no hubo asociación significativa con un determinado fenotipo.

Hay varios factores que parecen contribuir al bajo peso en la EPOC como el mayor gasto energético tanto en reposo como en actividad física y la reducción de la ingesta alimentaria (Congleton J, 1999; Slinde F *et al*, 2002). En las exacerbaciones parece haber un gasto energético aún mayor (Vermeeren MA *et al*, 1997).

Es conocido que durante las comidas la disnea y la hipoxia aumentan en estos pacientes (Schols AM *et al*, 1991). A su vez los pacientes malnutridos con EPOC tienen más problemas alimentarios y una ingesta nutricional más baja (Cochrane WJ & Afolabi OA, 2004).

DISCUSIÓN

Escalas como el *Sickness Impact Profile* que miden la dimensión de los problemas alimentarios y cuestionarios para valorar la calidad de vida ponen de manifiesto el grado de afectación de estos pacientes (Engström CP *et al*, 1996).

Otro factor importante es el consumo de tabaco, los fumadores tienen más problemas de alimentación (Grönberg AM *et al*, 2005). El uso de chicles de nicotina conteniendo sorbitol puede producir diarrea (Grönberg AM *et al*, 2005). Además, los pacientes suelen tener tendencia a la anorexia (Cochrane WJ & Afolabi OA, 2004).

Las dificultades para la alimentación no sólo afectan a la ingesta energética sino que también son causa de déficit de proteínas, vitaminas y minerales que se sitúan por debajo de las dosis recomendadas en estos pacientes, 1,5 gr proteína kg⁻¹ por peso corporal y día (Fernandez *et al*, 1993; Pingleton SK, 1996; Donahoe M, 1997). La deficiencia en algunos elementos como el magnesio puede ser causa de debilidad muscular y trastornos digestivos (Grönberg AM *et al*, 2005).

Es importante el cribado rutinario de los problemas dietéticos para detectar la falta de nutrientes en los pacientes con EPOC (Grönberg AM *et al*, 2005).

Nosotros valoramos el estado nutricional mediante el cuestionario MNA. Este cuestionario se validó para ver el estado nutricional de ancianos frágiles y así facilitar una posible intervención nutricional. Está compuesto por 18 preguntas simples y breves que se agrupan en tres bloques. Fue publicado en 1994 e incluye una evaluación antropométrica, un breve cuestionario sobre las características de la dieta y la salud general y una autoevaluación sobre el estado nutricional. La puntuación final clasifica el estado nutricional como: bien nutrido por encima de 23,5 puntos, riesgo nutricional 17 a 23,5 puntos y desnutrición menos 17 puntos. Es un buen predictor de mortalidad y reingreso aunque debido a las diferencias antropométricas y de hábitos nutricionales que se dan entre países hacen que la evaluación con este test no pueda aplicarse por igual en todos ellos (Guigoz Y *et al*, 1994; Vellas B *et al*, 1999). En un estudio realizado en Taiwan (Hsu MF *et al*, 2014), en el que utilizaron una versión adaptada a la población estudiada del cuestionario MNA, encontró que tiene buena correlación con el FEV₁, FVC, el test de la marcha y

la clasificación GOLD. No se encontró relación con marcadores bioquímicos sanguíneos. Esta versión fue útil para valorar y ayudar a reducir el riesgo de malnutrición en pacientes EPOC (Hsu MF *et al*, 2014). Existe un formato MNA-SF (*short form*) que se ha visto que predice las exacerbaciones independientemente del CAT (Yoshikawa M *et al*, 2014).

En nuestro caso, casi dos tercios de la muestra, un 64,3%, presentaban un estado nutricional normal, un 33,7% se encontraban en riesgo nutricional y solo un 2% eran catalogados por el test como desnutridos. En un estudio reciente, se encontró malnutrición en el 48,5% de los pacientes y más en el grupo D de la clasificación GOLD (Luo Y *et al*, 2016).

No se encontraron diferencias entre el estado nutricional y el número de visitas a urgencias y hospitalizaciones por EPOC en el año previo, ni tampoco con el número de metros recorridos en el test de la marcha ni la actividad física desarrollada por nuestros pacientes.

No hubo relación entre el estado nutricional y VSG, PCR, Hb glicosilada y fibrinógeno. Si mostró significación la asociación entre la albumina y el estado nutricional valorado por el cuestionario MNA y la fuerza valorada mediante handgrip; lo cual parece lógico ya que a peor estado nutricional, niveles de albumina más bajos y menor fuerza muscular.

Somos conscientes de algunas limitaciones que puede presentar nuestro estudio:

- ❖ Es un estudio realizado en una consulta monográfica de un solo hospital, un estudio multicéntrico arrojaría resultados más precisos.
- ❖ Quizá debido al tamaño muestral no se haya podido evidenciar significación estadística entre alguna de las variables estudiadas.
- ❖ Al tratarse de pacientes que acuden a una consulta en el tercer nivel asistencial puede darse un sesgo en el sentido de que suelen ser pacientes

DISCUSIÓN

más graves o de más difícil manejo, lo que podría influir en la distribución de la muestra por fenotipos.

- ❖ En cuanto a la valoración nutricional, sabiendo que el patrón oro es la densitometría, conscientes de que esta prueba no está al alcance de todos, hemos utilizado la bioimpedancia que da una valoración bastante aproximada de la masa corporal y esto unido a los resultados del cuestionario MNA, da una adecuada valoración nutricional.

6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con diagnóstico de EPOC de una consulta monográfica son en su mayoría sedentarios y con un estado nutricional normal. El fenotipo más frecuente es el no agudizador seguido por el agudizador tipo enfisema.
2. Los pacientes con fenotipo mixto desarrollan más actividad física que los agudizadores, y el agudizador tipo enfisema es menos activo que el no agudizador. No hubo relación entre actividad física y estado de nutrición pero los pacientes más activos tienen mejor pronóstico de supervivencia.
3. Los pacientes con mayor fuerza muscular son capaces de desarrollar más actividad física. El *handgrip* por su sencillez, economía y buena correlación con el test de la marcha es una herramienta de gran utilidad en la consulta.
4. El sedentarismo predispone a un mayor número de visitas a urgencias e ingresos por agudización.
5. Los pacientes con menos repercusión de la EPOC en su calidad de vida valorada por el cuestionario CAT, y menos síntomas depresivos en el cuestionario HAD, desarrollan mayor actividad física.
6. Un tercio de los pacientes está en riesgo de desnutrición. La alteración del estado nutricional no se relacionó estadísticamente con el número de visitas a urgencias ni de ingresos por agudización, sólo se relacionó con la cifra de albumina dentro de los parámetros analíticos.
7. El índice de COTE se relaciona con la actividad física desarrollada por los pacientes, lo que confirma la mayor especificidad de este índice a la hora de valorar comorbilidad en el paciente EPOC.
8. El Índice de Masa Libre de grasa no influye en el número de visitas a urgencias o ingresos por agudización.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Mullerova H, et al; for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characteristics, stability and outcomes of the GOLD 2011 copd groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J*. 2013;42:636-42.
- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala F, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
- Alcolea Batres S, Villamor León J, Álvarez-Sala R. EPOC y estado nutricional. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:283-8.
- Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, McNamara RJ, Spencer LM, Jenkins SC et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology*. 2017; 22: 800-819.
- Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997; 75: 397-415. *revisar*
- American Thoracic Society Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
- American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962; 85: 762-768.
- Anónimo. 1679, 1814: The terms emphysema and bronchitis are coined. Disponible en: <http://hardluckasthma.blogspot.com.es/2011/11/brief-history-of-copd.html>. Acceso: 12 de enero 2016.
- Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1982; 126: 5-8.
- Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med*. 2011; 9: 7.
- Ausín P, Martínez-Llorens J, Sabaté-Bresco M, Casadevall C, Barreiro E, Gea J. Sex differences in function and structure of the quadriceps muscle in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis*. 2016 Dec 6. pii: 1479972316674412. [Epub ahead of print]
- Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
- Barberá Mir JA, Cosío MG. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Farreras P, Rozman C (eds.). *Medicina Interna* (15a edición). Elsevier, Barcelona 2004, pgs: 740-750.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1165-1185.
- Bartlett YK, Webb TL, Hawley MS. Using Persuasive Technology to Increase Physical Activity in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Encouraging Regular Walking: A Mixed-Methods Study Exploring Opinions and Preferences. *J Med Internet Res*. 2017; 19:e124.
- Benzo RP, Chang CC, Farrell MH, Kaplan R, Ries A, Martinez FJ et al; NETT Research Group. Physical activity, health status and risk of hospitalization in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80: 10-18.
- Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review. *Nutrients*. 2015; 7: 1618-43.
- Biglino L, Girón B, Fernández R. Encuesta nacional de salud 1995. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- Biswas D, Mukherjee S, Chakroborty R, Chatterjee S, Rath S, Das R et al. Occurrence of anxiety and depression among stable COPD patients and its impact on functional capability. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11: OC24-OC27.
- Bonet T. *Sepulchretum: sive anatomia practica ex cadaveribus morbo denalis, Tomus tertius. Sumptibus Cramer & Perachon, 1700.*
- Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*. 2002; 93: 3-30.
- Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc* 1982, 14: 377-81.
- Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschenes F. Smoking and asthma: clinical and radiological features, lung function, and airway inflammation. *Chest*. 2006; 129: 661-668.
- Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltayev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J*. 2010; 36: 995-1001.
- Brown R, Slutsky AS. Frequency dependence of plethysmographic measurement of thoracic gas volume. *J Appl Physiol*. 1984; 57:1865-71.

BIBLIOGRAFÍA

- Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest*. 1995;108:452-9.
- Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 417-426.
- Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL. Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica: Tratamiento en fase estable. En: *Neumología Clínica*, Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (ed.). Ed. Elsevier, Barcelona 2010, pags: 190-196.
- Caram LM, Ferrari R, Bertani AL, Garcia T, Mesquita CB, Knaut C et al. Smoking and Early COPD as Independent Predictors of Body Composition, Exercise Capacity, and Health Status. *PLoS One*. 2016; 11: e0164290.
- Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. The inspiratory lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
- Casanova C, Cote CG, Marín JM, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Méndez R, et al. The six-minute walk distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:535-40.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Médez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
- Celli BR, Marín JM, Cote CG, Aguirre A, Macario CC. Prognostic assessment of patients with COPD. *Lancet*. 2009; 374: 1885-1887.
- Chailleux E, Laaban J-P, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from ANTADIR observatory. *Chest*. 2003; 123: 1460-6.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40:373-83.
- Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 338-341.
- Cleveland GH. The clinical rev: *J Practical Med and Surg* 1898; VII, Chicago. (Disponible en <http://www.healthline.com/health-slideshow/copd-history#3>). Acceso 12 enero 2016.
- Cochrane WJ, Afolabi OA. Investigation into the nutritional status, dietary intake and smoking habits of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*. 2004; 17: 3-11.
- Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc*. 1999; 58, 321-328.
- Cohen SB, Paré PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women. Examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 113-20.
- Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 830-837.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:580-4.
- Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:630-636.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993; 16:41-52.
- Crellin JMD. Selected Items from the history of pathology. *Am J Pathol*. 1980; 98: 212.
- Crook S, Büsching G, Schultz K, Leibert N, Jelusic D, Keusch S et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017; 49: en prensa.
- Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 250-255.
- Davis BB, Zeki AA, Bratt JM, Wang L, Filosto S, Walby WF, et al. Simvastatin inhibits smoke-induced airway epithelial injury: implications for COPD therapy. *Eur Respir J*. 2013; 42: 350-61.

- de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FM et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2419-2426.
- De Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014; 69:799-804.
- Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn, Lawrence D, McBryan D. Effects of long- acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med*. 2013; 107: 223-232.
- Díaz MJ, Serrano Lázaro A, Mesejo Arizmendi A. Aspectos nutricionales de la patología pulmonar. *Nutr Clin Med*. 2008; 2:141-54.
- Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 155-161.
- Donahoe, M. Nutritional support in advanced lung disease. *Clinics in Chest Med*. 1997; 18: 547-561.
- Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955; 268: 1185-1187.
- Engelen MP, Schols AM, Heidendal GA, Wouters EF. Dualenergy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 1298-303.
- Engstrom CP, Persson LO, Larson S, Sullivan M. Health related quality of life in COPD: Why both disease specific and generic measurements should be used. *Eur Respir J*. 2001;18:69-76.
- Farooqi N, Slinde F, Carlsson M, Häglin L, Sandström T. Predicting energy requirement with pedometer-determined physical-activity level in women with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1129-37.
- Ferrari R, Caram LM, Faganello MM, Sanchez FF, Tanni SE, Godoy I. Relation between systemic inflammatory markers, peripheral muscle mass, and strength in limb muscles in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1553-8.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Brit Med J* 1977; 1: 1645-1648.
- Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J*. 1959; 1:257-66.
- Fletcher CM. Standarised questionnaire on respiratory symptoms a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br Med J*. 1960; 2:1665.
- Frohnhofen H, Hagen O. Handgrip strength measurement as a predictor for successful dry powder inhaler treatment. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 245-9.
- Furlanetto KC, Donária L, Schneider LP, Lopes JR, Ribeiro M, Fernandes KB. Sedentary behavior is an independent predictor of mortality in subjects with COPD. *Respir Care*. 2017; 62: 579-587.
- García Rio F, Pino García JM. Aplicaciones clínicas de la exploración funcional respiratoria. En: *Neumología Clínica, Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (ed.). Ed. Eselvier, Barcelona 2010, pags: 43-49.*
- García- Cosío Piqueras B, Agustí A. Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica: concepto, factores etiológicos y patogenia. Tabaco y tabaquismo. En: *Neumología Clínica, Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (ed.). Ed. Eselvier, Barcelona 2010, pags: 171-177.*
- García-Aymerich J, Agustí A, Barbera JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 129-138.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61: 772-778.
- García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013; 14: 11.
- García-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 506-512.
- García-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24: 397-405.

BIBLIOGRAFÍA

- Garcia-Rio F, Pino-Garcia JM, Serrano S, Racionero MA, Terreros-Caro JG, Alvarez-Sala R, Villasante C, Villamor J. Comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes in pregnant women. *Eur Respir J*. 1997; 10:2371- 5.
- Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012; 142: 338–346.
- Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E. Particularidades fisiopatológicas de las alteraciones musculares en el paciente con EPOC. *Nutr Hosp* 2006; 21: 62-68.
- Gee S. Bronchitis, Pulmonary Emphysema and Asthma. *The Lancet* 1899; 153: 813-821.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009; 64: 728-735.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention chronic obstructive lung disease. Geneva: NHLB - WHO Workshop Report, 2002.
- GOLD Committees. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014 Report). Disclosure forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website. Disponible en: www.goldcopd.org. Acceso 12 Enero, 2017.
- GOLD Committees. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report). Disclosure forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website. Disponible en: www.goldcopd.org. Acceso 12 Enero, 2017.
- Gray DK, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-6.
- Grönberg AM, Slinde F, Engström CP, Hulthén L, Larsson S. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Dietet*. 2005; 18: 445–452.
- Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012; 48 (Supl 1): 2-58.
- Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 353-359.
- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 (Supl 1): 2-58.
- Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Supl 1):1-16.
- Guigoz Y, Vellas BJ, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment (A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients). *Facts Res Gerontol*. 1994; 4:15–59.
- Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr*. 2016 Jul 18. pii: S0261-5614(16)30174-1. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.008. [Epub ahead of print]
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 523- 32.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 598-604.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-1122.
- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011; 12: 127.
- Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010; 138: 635-40.
- Hronek M, Kovarik M, Aimova P, Koblizek V, Pavlikova L, Salajka F et al. Skinfold Anthropometry—The Accurate Method for Fat Free Mass Measurement in COPD. *COPD*. 2013; 10: 597–603.
- Hsu MF, Ho SC, Kuo HP, Wang JY, Tsai AC. Mini-nutritional assessment (MNA) is useful for assessing the nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *COPD*. 2014; 11: 325-32.
- Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000; 94: 1079-84.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health*. 2002; 28 (Supl. 2): 52-70.
- Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously

- vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.
- Jiang XL, Zhong P, Huang CL, He F, Fan XM, Chen XR. The relationship between nutritional status and oxidative stress markers, pulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2017; 40: 40-45.
- Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Signes-Costa Miñana J, Lorza Blasco JJ, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab*. 2012;14:174-7.
- John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127: 825-829.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009, 34: 648-654.
- Khorth WM. Body composition by DXA: tried and true? *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:1349-53.
- Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940
- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 112: 1756-1762.
- Klotz O. En: Wm. Charles White (ed.), "Papers on the Influence of Smoke on Health. Bulletin #9, 1914, page 36.
- Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Respir J*. 1998; 12: 960-966.
- Labadessa IG, Arcuri JF, Sentanin AC, da Costa JN, Pessoa BV, Di Lorenzo VA. Should the 6-Minute Walk Test Be Compared When Conducted by 2 Different Assessors in Subjects With COPD? *Respir Care*. 2016; 61: 1323-30.
- Laënnec R. Treaties of the diseases of the chest. 1821. Acceso: 14 de mayo de 2016. Disponible en: <https://archive.org/details/9308214.nlm.nih.gov>.
- Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012; 26: 212-7.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almidal T. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856-61.
- Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E et al. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1893-1898.
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follows up study of the general population. *Thorax*. 2006; 61: 935-939.
- López-López L, Torres-Sánchez I, González-Jiménez E, Díaz-Pelegrina A, Merlos-Navarro S, Valenza MC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa y malnutrición: efecto sobre la sintomatología y la función. *Nutr Hosp*. 2016; 33:111.
- López Varela MV, Anido T, Larrosa M. Estado funcional y supervivencia de los pacientes con EPOC tras rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:434-9.
- Luo Y, Zhou L, Li Y, Guo S, Li X, Zheng J et al. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. *Respir Care*. 2016; 61: 680-8.
- Magnussen H, Watz H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 648 - 651.
- Mair G, Maclay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med*. 2010; 104: 1683-1690.
- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61: 849-853.
- Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The Collaborative COHORTS to assess multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42:323-32.
- Marin JM, Cote CG, Diaz O, Lisboa C, Casanova C, Lopez MV, et al. Prognostic assessment in COPD: Health related quality of life and the BODE index. *Respir Med*. 2011; 105:916-21.
- Marin Trigo JM^a. Hiperinsuflación dinámica y atrapamiento aéreo. Volúmenes pulmonares, condiciones estáticas y dinámicas. Las pequeñas vías aéreas. En: Máster en avances en diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de las vías aéreas, (Casan Clarà P y cols.). Universidad Católica San Antonio, Murcia, 2016.

BIBLIOGRAFÍA

- Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN et al. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 1788-95.
- Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballestin V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011; 140: 1130-1137.
- Martínez-Llorensa JM, Orozco-Levia M, Masdeub MJ, Coronella C, Ramírez-Sarmiento A, Sanjuasa C et al. Disfunción muscular global durante la exacerbación de la EPOC: un estudio de cohortes. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 521-7.
- Matsumura T, Mitani Y, Oki Y, Fujimoto Y, Ohira M, Kaneko H, Kawashima T, Nishio M, Ishikawa A. Comparison of Geriatric Nutritional Risk Index scores on physical performance among elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2015; 44: 534-8.
- Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muñio A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2006; 30: 1180-1185.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-38.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Acceso: 14 de marzo de 2016. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC)- Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (Supl 1): 1-16
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-868.
- MNA®, Minimal Nutritional Assessment. Nestle Nutrition Institute. Acceso: 12 de enero de 2017. Disponible en: <http://www.mna-elderly.com/>.
- Morgagni GB. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. libri quinque. Venice: Remondini, 1761.*
- National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NIH publication no 2071, 2001.
- Nonato NL, Díaz O, Nascimento OA, Dreyse J, Jardim JR, Lisboa C. Comportamiento de la calidad de vida (SGRQ) en pacientes con EPOC según las puntuaciones BODE. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51:315-21.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 544-549.
- Ohashi N, Kato, Misaki T, Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T et al. Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern Med*. 2008; 47: 485-491.
- Oki Y, Kaneko M, Fujimoto Y, Sakai H, Misu S, Mitani Y et al. Usefulness of the 6-minute walk test as a screening test for pulmonary arterial enlargement in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Nov 22;11:2869-2875.
- OMS. Convenio marco de la OMS para el control del tabaco. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland 2003.
- Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27: 542-6.
- Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E Moser G, Chao Uat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193- 1198.
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 400-407.
- Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 271-281.
- Peces-Barba Romero G, González Mangado N. Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica: fisiopatología, clínica y diagnóstico. En: *Neumología Clínica, Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará*

- P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (ed.). Ed. Eselvier, Barcelona 2010, pags: 178-182.
- Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERCOP multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- Pérez Grimaldi F, Cabrera Galán C, Carmona García R, Montes Lorenzo AC. Exploración funcional respiratoria: aplicación clínica. En: Soto Campos JG (ed.), *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología* (3ª Edición). Editorial Neumosur, 2015, pags.: 65-74. Disponible en: www.neumosur.net/publicaciones_ebooks.php. Acceso: 12 de enero de 2016.
- Petty TL. The History of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1: 3-14.
- Pingleton SK. Enteral nutrition in patients with respiratory disease. *Eur Respir J*. 1996; 9: 364-70.
- Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J*. 2006a; 27: 1040-1055.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006b; 129: 536-544.
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 972-977.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al; AUDIPOC Study Group. Clinical Audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.
- Prescott E, Lange P, Vestbo J, and the Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109-1114.
- Puente-Maestu L, Villar F, de Miguel J, Stringer WW, Sanz P, Sanzet ML al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J*. 2009; 34: 340-345.
- Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009; 374: 704-711.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 (Suppl.): 5-40.
- Quetelet A. *Fisica Sociale ossia svolgimento delle facoltà dell' uomo* Cap. 2: Relazioni tra il peso e la statura. En: "Economía Política", G. Boccardo (ed.), Torino: Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1875.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-555.
- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Patrón de mortalidad en España, 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. Acceso: 14 de marzo de 2016. Disponible en: http://www.msc.es/ca/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_de_Mortalidad_en_Espana_2008.pdf.
- Reich JM. Convulsion of the lung: an historical analysis of the cause of Dr. Johnson's fatal emphysema. *J Royal Soc Med*. 1994; 87: 737-741.
- Rennard SI, Stolel JK, Wilson KC. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. Uptodate v16.1, 2016. Acceso: 14 marzo 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online/>.
- Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 151-154.
- Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M. Tabaco y tabaquismo. En: *Neumología Clínica*, Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (ed.). Ed. Eselvier, Barcelona 2010, pags: 593-99.
- Sanchís Aldás J, Casan P, Castillo J, Gómez -Mangado N, Palenciano L, Roca J. Normativa SEPAR para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*. 1989; 25:132- 42.

BIBLIOGRAFÍA

- Sand JM, Leeming DJ, Byrjalsen I, Bihlet AR, Lange P, Tal-Singer R et al. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD - results from the ECLIPSE study. *Respir Res.* 2016; 17: 125.
- Sanders C. The radiographic diagnosis of emphysema. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 1019-1030.
- Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380-1391.
- Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 649-657.
- Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1504-20.
- Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:53-9.
- Schools A, Wouters E, Soeters P, Westertep K. Body Composition by bioelectrical impedance analysis compared to deterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Nutr* 1991; 53: 421-424.
- Schools AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
- Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R. Chronic obstructive pulmonary disease and malnutrition in developing countries. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23: 139-148.
- SEPAR 2011. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. En: Puente Maestu L, Marín Trigo JM, Burgos Rincón F, Cobos Barroso N, Casanova Macario C, Cueto Ladrón de Guevara A et al. (ed.). *Manual SEPAR de Procedimientos* (1.ª ed.). Madrid: Luzan; 2011.
- Sievi NA, Brack T, Brutsche MH, Frey M, Irani S, Leuppi JD, Thurnheer R, Kohler M, Clarenbach CF. Accelerometer- versus questionnaire-based assessment of physical activity and their changes over time in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1113-1118.
- Skillrid DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic pulmonary disease. A prospective matched case-controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-507.
- Slinde F, Grönberg AM, Engström CR, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Individual dietary intervention in patients with COPD during multidisciplinary rehabilitation. *Respir Med.* 2002; 96: 330-6.
- Soler Cataluña J, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD?. *Hot Topics Respir Med.* 2001; 6: 7-12.
- Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronósticos en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 680-91.
- Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence guided antibiotic use in hospitalised patient with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:1344-53.
- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48:331-337.
- Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997- 2007. *Eur Respir J.* 2010; 36: 758-65.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest.* 2003; 124: 474-481.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:1107-36.
- Steele BG, Belza B, Hunziker J, et al. Monitoring daily activity during pulmonary rehabilitation using a triaxial accelerometer. *J Cardiopulm Rehabil.* 2003; 23: 139-142.
- Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur Respir J.* 2002; 19: 626-631.
- Steiner MC, Morgan MD. Enhancing physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001; 56: 73-77.
- Stokes W. *The Diagnosis and Treatment of Diseases of the Chest.* 1837, Dublin.
- Thibault R, Le Gallic E, Picard-Kossofsky M, Darmaun D, Chambellan A. Évaluation de l'état nutritionnel et de la composition corporelle du patient BPCO : comparaison de plusieurs méthodes. *Rev Mal Resp.* 2010; 27: 693-702.
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and

- Prevention.; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* . 2003 ; 107: 3109 - 3116.
- Trujillo EB, Chertow GM, Jaccobs DO. Metabolic assessment. En: Rombeau JL, Rolandelli RH, editors. *Clinical nutrition: parenteral nutrition*. 3rd ed. WB Hardcover: Saunders Company, 2001; p. 80-108.
- Tudor-Locke C, Burkett L, Reis JP, Ainsworth BE, Macera CA, Wilson DK. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults?. *Prevent Med* 2005; 40: 293–298.
- Usmani ZA, Carson KV, Heslop K, Esterman AJ, De Soyza A, Smith BJ. Psychological therapies for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3: CD010673.
- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999; 15:116–122.
- Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2264-9.
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008; 31: 869-873.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173: 79-83.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 645- 59.
- Vilaró J. Prueba de la marcha de los 6 minutos. En: Burgos Rincón F, Casan Clará P (coord.). *Manual de procedimientos SEPAR nº 4: Procedimientos de evaluación de la función pulmonar-II*. Madrid: SEPAR; 2004. Pags: 100-113.
- Vivodtzev I, Gagnon Ph, Pepin V, Saey D, Laviolette L, Brouillard C et al. Physiological correlates of endurance time variability during constant-workrate cycling exercise in patients with COPD. *PLoS ONE*. 2011; 6: e17007.
- Walker PP, Burnett A, Flavahan PW, Calverley PM. Lower limb activity and its determinants in COPD. *Thorax*. 2008; 63: 683-689.
- Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1510-1517.
- Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-Ch, Meyer T, Watz H et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. A prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140: 331-342.
- Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 743-751.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 262-272.
- WHO. World health statistics 2008. Acceso: 14 de marzo de 2016 cambiar más adelante. Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf. 2010.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, as amended by the 52nd. WMA Assembly. Edinburgh, Scotland, October 2000 [note of clarification in paragraph 29 added by the WMA General Assembly. Washington, DC, 2002].
- Wikipedia. John Hutchinson. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/John_Hutchinson. Acceso: 12 de enero de 2016.
- Yernault JC. The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961). *Eur Respir J*. 1997; 10: 2704-10.

BIBLIOGRAFÍA

- Yoshikawa M, Fujita Y, Yamamoto Y, Yamauchi M, Tomoda K, Koyama N, Kimura H. Mini Nutritional Assessment Short-Form predicts exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2014; 19: 1198-203.
- Yuan R, Hogg JC, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, McWilliams AM et al. Prediction of the rate of decline in FEV₁ in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax*. 2009; 64: 944-949.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-370.